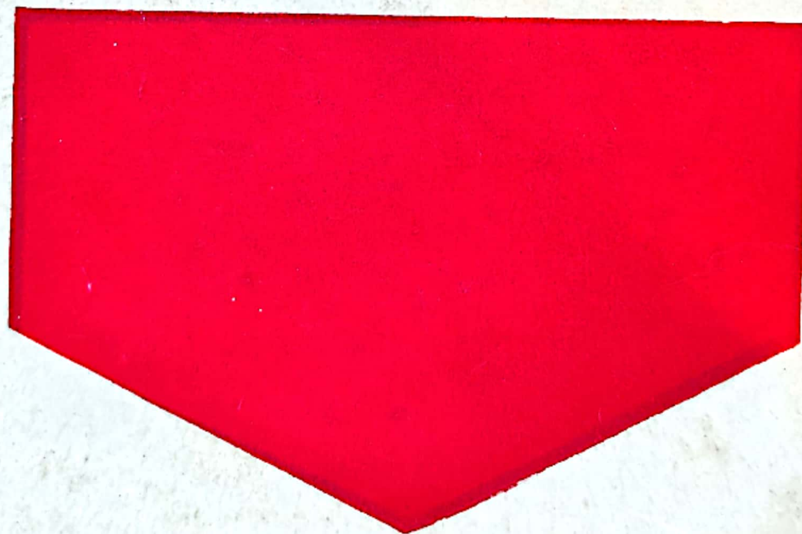
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE



POLIMORFISMUL ȘI ACTIVITATEA MEDICAMENTELOR



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

POLIMORFISMUL ȘI ACTIVITATEA MEDICAMENTELOR

Prof. dr. docent **IOAN GRECU**
Facultatea de Farmacie, Cluj

Conf. dr. **DRAGOȘ MONCIU**
Facultatea de Farmacie, București

EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI, 1975



CUPRINS

1.

INTRODUCERE

Eficacitatea unui medicament depinde, aşa cum se ştie, de o serie întreagă de factori, printre care starea fizică a substanţelor active, adjuvanţii folosiţi, forma de condiţionare aleasă, calea de administrare şi starea bolnavului sînt cei mai importanţi.

Condiţiile impuse de farmacopei însă privind calitatea unui medicament se reduc, în cele mai multe cazuri, la stabilirea unor criterii fizico-chimice privind substanţa sau substanţele active, ca descrierea caracteristicilor fizice, controlul identităţii şi al purităţii, cît şi o metodă de determinare cantitativă a substanţei, probe, care nu permit o decelare eventuală a unor variaţii ale răspunsului terapeutic. Din această cauză acelaşi medicament formulat diferit, deşi corespunde condiţiilor impuse, are viteze diferite de absorbţie, care depind de:

— forma polimorfă a substanţei medicamentoase folosite;
— mărimea particulelor substanţei active;
— forma de sare, de bază sau de combinaţie complexă sub care se găseşte;
— natura adjuvanţilor şi
— proprietăţile fizice ale formei de condiţionare[1].

Aceste fapte impun completarea concepţiilor generale admise pînă în prezent în legătură cu controlul de calitate al medicamentelor, care pe lîngă condiţiile de identitate şi puritate cerute de farmacopei, care îşi păstrează pe mai departe importanţa lor primordială, ele trebuiesc

---

(1) K. MÜNZEL, *Pharm. Acta Helv.*, **46, 9, 513 (1971).**

completate prin probe care să garanteze o activitate biologică constantă și reproductibilă a rezultatelor tratamentului medicamentos, adică disponibilitatea reală a principiilor activi pentru absorbție, ceea ce anglo-saxonii denumesc sintetic prin termenul de *biodisponibilitate.* Ea reprezintă fracțiunea de substanță medicamentoasă absorbită dintr-o formă farmaceutică, comparativ cu o altă formă farmaceutică care ar permite ca 100% din substanța activă conținută, să fie absorbită rapid. Cu alte cuvinte

$$\text{biodisponibilitatea } \% = \frac{\text{Cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită din doza administrată cu preparatul test}}{\text{Cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită din aceeași doză administrată cu un preparat care produce cea mai rapidă biodisponibilitate.}} \times 100$$

De aici necesitatea întregirii actualului control fizico-chimic al substanțelor medicamentoase cu controlul calității lor terapeutice.

Dintre factorii care influențează absorbția unei substanțe medicamentoase, deci calitatea ei terapeutică, un rol important îl constituie polimorfismul.

2.

IZOMORFISM ŞI POLIMORFISM. TRANSFORMĂRI POLIMORFE

La începutul secolului trecut se credea că o substanţă chimică nu poate exista decît într-o singură formă cristalografică. Existenţa celor două forme de carbonat de calciu, *calcita*, romboedrică şi *aragonita*, ortorombică, semnalate pentru prima dată de către Klaproth încă din 1788, era explicată prin prezenţa unor cantităţi mici de carbonat de stronţiu prezent în unele aragonite.

În 1821 Mitscherlich (2) a observat că fosfatul de dihidrogen sodiu, $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, cristalizează în două forme deosebite şi că sulful cristalizat din propria sa topitură este monoclin, spre deosebire de sulful mineral sau cel cristalizat din soluţie de sulfură de carbon, care are o simetrie rombică.

Tot el a arătat că sulfaţii metalelor bivalente cu formula generală: $Me^{II}SO_4 \cdot 7H_2O$, unde Me^{II} = Mg, Zn, Fe, Co, Ni, Mn, Cr, Ti, cristalizează în acelaşi sistem cristalin şi a introdus pentru prima dată în ştiinţă noţiunea de ***izomorfism***, prin care înţelegem proprietatea substanţelor cu compoziţie chimică diferită de a cristaliza în aceeaşi formă cristalină. Substanţele cu forme cristaline identice se numesc substanţe *izomorfe*. Ele se pot substitui unele pe altele în reţeaua cristalină şi formează împreună *cristale mixte* în orice proporţie, substanţele izomorfe sînt deci perfect miscibile în stare solidă, aşa cum se întîlneşte la perechea KCl — KBr.

(2) E. MITSCHERLICH, *Ann. Chim. Phys.*, 19, 350 (1822).

Miscibilitatea totală este însă destul de rară, mai frecvent întîlnite fiind perechile de substanțe care formează cristale mixte doar în anumite proporții. Așa de exemplu, iodura de sodiu poate îngloba în cristalele sale pînă la 10% iodură de rubidiu, iar în rețeaua cristalină a iodurii de rubidiu poate exista maximum 20% iodură de sodiu.

Substanțe perfect analoage din punct de vedere chimic ca LiCl și KCl sau $NaNO_3$ și KNO_3 nu sînt izomorfe. În schimb $NaNO_3$ este izomorf cu calcita, iar KNO_3 cu aragonita, varietăți de carbonat de calciu, $CaCO_3$. De asemenea unele săruri foarte diferite din punct de vedere chimic, cum sînt $KMnO_4$, $BaSO_4$ și KBF_4 sînt izomorfe, deoarece razele cationilor K^+ (1,33Å) și Ba^{2+} (1,43Å) sînt de mărimi apropiate, iar anionii MnO_4^-, BF_4^- și SO_4^{2-} au o structură similară, formată din patru atomi identici sau asemănători, puternic electronegativi, grupați în jurul unui atom central diferit, hibridizați d^3s, respectiv sp^3, cu configurație spațială tetraedrică. Izomorfismul apare deci numai atunci cînd formula moleculară a substanțelor este analoagă, celula elementară a rețelei identică în ceea ce privește aranjamentul spațial și foarte apropiată ca dimensiune.

În alte cazuri aceeași substanță, ca de exemplu carbonatul de calciu, poate exista sub două forme cristaline diferite. Aceeași situație se întîlnește la diamant și grafit, două varietăți ale carbonului care diferă prin structura lor cristalină, adică prin modul de aranjare al atomilor în rețeaua respectivă.

Aceste observații au dus la definirea noțiunii de *polimorfism*, prin care înțelegem *proprietatea anumitor substanțe cu aceeași compoziție chimică de a prezenta mai multe forme cristaline deosebite unele de altele prin sistemele lor cristalografice*. În cazul elementelor această proprietate se numește *alotropie*.

Polimorfismul nu trebuie confundat cu *tautomerismul* sau *izomerismul dinamic*, deși acesta din urmă implică formarea de molecule diferite, care se comportă în multe cazuri ca modificații polimorfe, mai ales dacă echilibrul dintre cei doi izomeri se stabilește ușor.

Izomerii dinamici au puncte de topire diferite ca și modificațiile polimorfe, dar formează totdeauna topituri cu compoziție diferită, în timp ce modificațiile polimorfe prezintă deosebiri numai în stare cristalină și nu și în topitură, în soluție sau în stare de vapori; deosebirile modificațiilor polimorfe dispar deci din momentul distrugerii rețelei cristaline.

Fiecare formă cristalografică este stabilă într-un anumit interval de temperatură și cînd limitele acestui interval sînt depășite, la *temperatura de transformare* sau *de tranziție*, substanța trece în altă formă cristalină.

Variaţiile unei substanţe cristaline, stabile în anumite condiţii fizico-chimice, se numesc *modificaţii* sau *forme polimorfe,* fiecare fiind caracterizată prin structura ei cristalină proprie. Din punct de vedere chimic, modificaţiile polimorfe ale unei substanţe sînt identice; topite sau transformate în vapori dau aceeaşi substanţă cu aceleaşi proprietăţi fizico-chimice.

În stare cristalină însă, modificaţiile unei substanţe polimorfe prezintă unele caracteristici fizice şi chimice deosebite.

O modificaţie a unei substanţe polimorfe este stabilă numai în anumite limite de temperatură şi presiune, la depăşirea acestora substanţa polimorfă trece în altă modificaţie stabilă în noile condiţii de temperatură şi presiune.

Transformările cu temperatura ale structurii reţelei unei anumite modificaţii cristaline, stabilă la o anumită temperatură, într-o altă modificaţie cristalină, stabilă la altă temperatură, se numeşte *transformare polimorfă.* În general aceste transformări se notează cu literele greceşti α, pentru transformarea de temperatură înaltă şi cu β, pentru cele de temperatură joasă.

Transformarea polimorfă este un fenomen caracterizat printr-o schimbare, o regrupare de poziţie a ionilor, atomilor sau moleculelor ce ocupă nodurile reţelei respective la temperatura de transformare polimorfă, cînd sub acţiunea temperaturii vibraţia ionilor este suficient de intensă pentru a trece într-o altă stare corespunzătoare noului conţinut de energie. La punctul de transformare există un moment intermediar între cele două stări, cînd agitaţia termică şi mişcarea pentru schimbul de poziţie sînt atît de active, încît sistemul ajunge într-o stare „pseudogazoasă", stare care explică unele anomalii ale variaţiei proprietăţilor fizice la temperatura de transformare.

Constantele fizice, dilataţia termică, greutatea specifică, indicele de refracţie etc., marchează o discontinuitate la temperatura de transformare, proprietate folosită pentru determinarea punctului de transformare.

Din punct de vedere termic, trecerea de la forma structurală stabilă la temperatură joasă la forma structurală stabilă la temperatură înaltă este un fenomen endoterm, iar trecerea de la forma stabilă la temperatura înaltă la cea de temperatură joasă este un fenomen exoterm.

În cazul în care temperatura de transformare este mai joasă decît temperatura de topire a formei cristaline stabile la temperatură mai joasă, transformarea se produce în timpul încălzirii sau a răcirii substanţei în stare solidă, fenomenul fiind reversibil. Cînd temperatura de transformare este mai înaltă decît cea de topire a uneia dintre formele cristaline, cele două forme nu pot trece una în alta.

Transformările polimorfe pot fi *enantiotrope* sau *monotrope*. Primele reprezintă trecerile reversibile ale unui compus între două modificații ale sale, fără a-și schimba starea de agregare, fiecare modificație avînd un interval propriu de stabilitate. Transformările polimorfe monotrope sînt transformările ireversibile de la o formă instabilă, la una stabilă a substanței polimorfe în stare solidă; la orice temperatură o singură formă este stabilă, cealaltă fiind metastabilă.

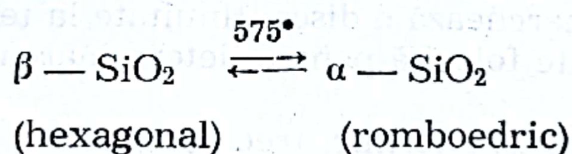
Modificația stabilă prezintă cel mai ridicat punct de topire interpretat adesea ca un criteriu al celei mai ridicate purități, cea mai mare stabilitate chimică în timp și cea mai scăzută solubilitate. În cazul metilprednisolonei, forma cu cea mai mare stabilitate are și solubilitatea cea mai ridicată (tabela 1).

Tabela 1

Forma polimorfă	p. t.	Solubilitate în apă la 25°, mg/l
I	205	0,075
II	230	0,16

Pentru o temperatură și presiune determinată, modificația cu cea mai scăzută energie liberă este cea mai stabilă și cea mai puțin solubilă.

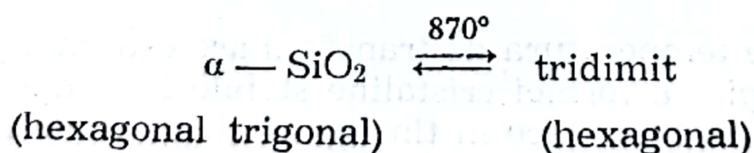
Stările polimorfe se deosebesc între ele nu numai prin configurația rețelei cristaline, dar și prin configurația moleculară. Dacă două stări polimorfe prezintă mari deosebiri de configurație de rețea și identitate în ceea ce privește configurația moleculară, transformarea este ușoară și cele două forme sînt înrudite; de ex.:



$$\beta - SiO_2 \overset{575°}{\rightleftarrows} \alpha - SiO_2$$

(hexagonal) (romboedric)

În cazul în care cele două stări polimorfe prezintă deosebiri atît de configurație de rețea cît și de configurație moleculară, transformarea este dificilă și cele două forme nu mai sînt înrudite; de ex.:



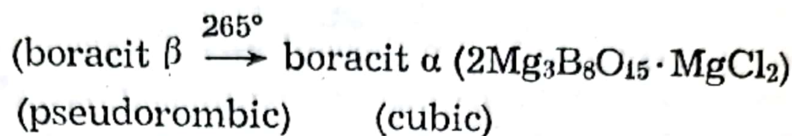
$$\alpha - SiO_2 \overset{870°}{\rightleftarrows} \text{tridimit}$$

(hexagonal trigonal) (hexagonal)

Substanțele polimorfe care prezintă deosebiri foarte mici între modificații, trec cu ușurință dintr-o formă în alta, prin încălzire la o anumită temperatură, fără distrugerea edificiului cristalin. Astfel de

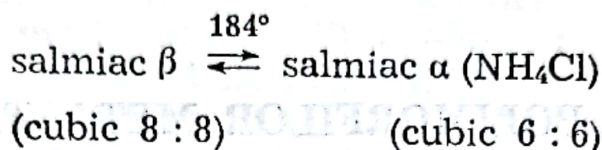


transformări sînt cunoscute sub denumirea de *transformări* α — β. Modificaţia stabilă la temperaturi înalte se notează cu α şi prezintă totdeauna o simetrie mai ridicată decît modificaţia β, stabilă la temperaturi joase. Ca exemple de transformări α — β mai cităm :



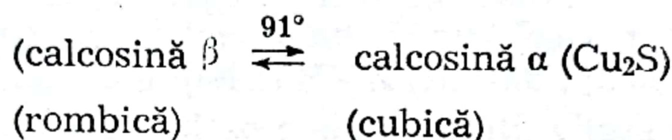
(boracit $\beta \xrightarrow{265^\circ}$ boracit α ($2Mg_3B_8O_{15} \cdot MgCl_2$)

(pseudorombic) (cubic)



salmiac $\beta \overset{184^\circ}{\rightleftarrows}$ salmiac α (NH_4Cl)

(cubic 8 : 8) (cubic 6 : 6)



(calcosină $\beta \overset{91^\circ}{\rightleftarrows}$ calcosină α (Cu_2S)

(rombică) (cubică)

Deoarece dintr-o soluţie cristalizează iniţial nu forma polimorfă cea mai stabilă, ci forma ce poate fi obţinută cu pierderea minimă de energie liberă, adică forma polimorfă metastabilă, care ulterior poate trece în forma stabilă, acest fapt prezintă o importanţă deosebită în studiul substanţelor medicamentoase polimorfe.

3.

OBŢINEREA POLIMORFILOR METASTABILI

Cristalizarea polimorfilor metastabili poate fi realizată prin două metode generale. Prima se bazează pe *echilibrul termodinamic* și implică menținerea cristalelor unei modificații în intervalul de stabilitate a temperaturii polimorfului dorit pînă cînd apare transformarea. Umezirea cristalelor cu un solvent capabil să determine o transformare a fazei soluției sau prezența unor germeni de cristalizare a polimorfului dorit, măresc viteza lui de separare prin cristalizare. Transformarea fazei soluției trebuie să aibă loc, în intervalul de stabilitate al polimorfului ce urmează a fi cristalizat, însă la o temperatură cît mai apropiată de temperatura de tranziție.

Așa de exemplu ciclotetrametilen-tetranitramina I, HMX (I) poate fi transformată în HMX (II) la temperaturi cuprinse între 160—165°, în timp ce HMX (II) se obține mai ușor din HMX (IV) la 120° și din HMX (I) la aproximativ 160°C (3).

A doua metodă de preparare a polimorfilor metastabili se bazează pe *prevenirea echilibrului termodinamic*. În acest scop este necesar să se cunoască condițiile de cristalizare a formei metastabile înainte de apariția cristalelor formei stabile. Deoarece forma metastabilă are o solubilitate și volatilitate superioară și un punct de topire mai scăzut, este necesară o suprarăcire pentru cristalizarea acesteia din vapori, topitură sau soluție. Prin urmare sistemul trebuie suprarăcit sub punctul de topire al formei metastabile avînd grijă să prevenim cristalizarea formei sau formelor mai stabile.

---

(3) **J. HALEBLIAN, W. MC. CRONE — *J. Pharm. Sci.*, 58, 8, 911 (1969).**

OBȚINEREA MODIFICAȚIILOR POLIMORFE METASTABILE DIN SOLUȚIE

Diferitele forme polimorfe ale HMX se obțin de obicei dintr-o soluție acetonică saturată la 63° cu HMX (I). Astfel prin răcirea spontană pînă la temperatura camerei a 200 ml din această soluție fierbinte, cristalizează HMX (I) pur. Prin răcirea la temperatura camerei și ușoară agitare a 50 ml din aceeași soluție fierbinte, se obține HMX (II), în timp ce polimorful HMX (III) se obține răcind 30 ml din aceeași soluție cu agitare într-o baie cu gheață, iar HMX (IV), la răcirea, sub agitare a 5 ml soluție într-un tub test introdus într-o baie cu gheață uscată sau lăsînd să curgă 5 ml din soluția fierbinte pe bucăți de gheață. Filtrarea cristalelor trebuie făcută foarte repede pentru a evita transformarea fazei soluției la HMX (I), stabil pînă la 115°,5 (3).

În cazul în care se folosesc alți solvenți, viteza de răcire a soluției trebuie modificată în funcție de solubilitatea HMX. Viteza de răcire trebuie crescută în cazul cînd HMX este mai solubil decît în acetonă și micșorată dacă solubilitatea sa este mai mică.

Viteza de transformare a unui polimorf metastabil în unul mai stabil este cu atît mai lentă, într-un solvent dat, cu cît solubilitatea sa în solventul respectiv este mai redusă, din care cauză modificațiile metastabile, odată cristalizate, pot fi izolate din soluție și uscate înainte ca ele să treacă, printr-o transformare de fază a soluției, într-o formă mai stabilă.

În sistemele în care forma metastabilă este extrem de instabilă, separarea ei se face numai prin suprarăciri extreme, folosind cantități foarte mici de soluție, de ordinul picăturilor, cu lichide cu puncte de fierbere ridicate, astfel încît soluția saturată, la o temperatură înaltă, prin răcire la temperatura camerei, să devină suprasaturată. Așa de exemplu o soluție saturată de RDX (ciclotrimetilentrinitramină), HND (hexanitrodifenilamină) sau nitrat de amoniu, într-o picătură de timol pe o lamă de sticlă la 150—200°, la răcire rapidă pe o suprafață rece, apar cristalele formei polimorfe nestabile corespunzătoare.

OBȚINEREA MODIFICAȚIILOR POLIMORFE METASTABILE DIN TOPITURĂ

Modificațiile metastabile se pot obține și din topituri, în mod analog cu cel indicat în soluție. Așa de exemplu bis (beta-nitroxietil) nitramina sau DINA prezintă patru modificații polimorfe cristaline,

notate cu I, II, III şi IV, cu p.t.: DINA I, 52°; (II) 52°; (III), 38° şi (IV) 30°. DINA (I) are un punct de topire cu aproximativ 0,5° mai sus decît DINA (II). Prin răcirea topiturii sub 30°, se obţine DINA (IV), de la 30—35° DINA (III), iar între 40—45°, DINA (IV), sau chiar DINA (I) sau un amestec de I şi II. Germenii de cristalizare ai DINA (III) se formează în mod spontan iar cei ai formei IV în cîteva minute (3).

Unele substanţe ca acetanilida şi trinitrotoluenul, TNT, prezintă o modificaţie polimorfă instabilă, de scurtă durată, cînd topitura este puternic suprarăcită. Astfel din topiturile respective, lăsate să se răcească, fără a fi perturbate, cristalizează în cîteva minute acetanilida, iar după cîteva ore TNT. Forma instabilă a TNT şi acetanilidei se transformă foarte rapid, în cîteva sutimi de secundă, respectiv într-o secundă, în forma stabilă. Din această cauză fenomenul este greu de observat chiar la suprarăcirea unui număr de picături cu diametru de 1—2 mm. Deşi modificaţiile polimorfe ale bis(beta-nitroxietil)nitraminei (DINA) sînt mai stabile decît cele ale TNT şi acetanilidei, totuşi nu este posibilă obţinerea pe scară macroscopică a TNT (II), acetanilidei (II), DINA (III sau IV), picratul de amoniu (II) etc.

Acidul picric cu modificaţia I stabilă, cu p.t. 121° şi modificaţia II, nestabilă, cu p.t. 75°, reprezintă un alt exemplu interesant de polimorfism. Obţinerea polimorfului II, nestabil se face greu prin însămînţări în condiţii speciale cu trinitrobenzenul (I), cu care este izomorf (3).

În general obţinerea formei stabile la temperatura ordinară este greu de realizat dacă temperatura de tranziţie scade cu 10—20° faţă de temperatura ordinară.

De obicei o formă polimorfă oarecare poate fi cristalizată adesea chiar la o temperatură inferioară stabilităţii sale, dar foarte rar sau aproape deloc peste această temperatură. Această comportare se datoreşte, se pare, faptului că un sistem suprarăcit nu dispune de o mobilitate a reţelei necesară transformării lui, din care cauză un polimorf instabil, sub temperatura de tranziţie poate fi stabil o dată ce s-a format.

OBŢINEREA DE MODIFICAŢII METASTABILE DIN VAPORI

Cristalele mici, individuale ale formelor metastabile, obţinute prin sublimare, prezintă o stabilitate care permite determinarea punctelor lor de topire. Această proprietate este folosită la prepararea modificaţiilor polimorfe metastabile. În acest scop se utilizează un bloc de sublimare Köfler şi o temperatură la care compusul sublimează uşor.



Forma şi mărimea cristalelor obţinute prin sublimare este determinată de temperatura dispozitivului de condensare. O diferenţă foarte mică de temperatură între sursă şi suprafaţa de condensare duce la obţinerea formei stabile la temperatura respectivă. Răcirea exterioară a capacului de condensare al aparatului cu ajutorul unor solvenţi adecvaţi, cu puncte de fierbere scăzute, duce la condensarea modificaţiilor polimorfe mai instabile; temperaturi mai scăzute duc la condensarea formelor celor mai instabile.

DETERMINAREA P.T. AL POLIMORFILOR METASTABILI ŞI A TEMPERATURII DE TRANZIŢIE

Gradul de stabilitate al unui polimorf metastabil variază în limite foarte largi. Astfel la extremitatea cu cea mai ridicată stabilitate a formei metastabile se situează diamantul, iar la extremitatea cu cea mai redusă stabilitate TNT, care trece, aşa cum am arătat, în cîteva zecimi de secundă în modificaţia stabilă.

Exceptînd diamantul, termodinamic nestabil, la temperaturi şi presiuni obişnuite, mulţi polimorfi metastabili, substanţe minerale, aragonita, anatasul, brookitul, substanţe medicamentoase — atofanul, progesterona, oestrona, sulfatiazolul, marfanilul, veronalul etc. — sau chiar unele metale uzuale — Zn, Sn, Cu, Ag, Cd — sînt folosite zilnic sub această formă.

Uneori gradul de metastabilitate poate fi modificat, aşa de exemplu cristalele mari ale unei forme metastabile sînt de obicei mult mai puţin stabile, comparativ cu microcristalele. Cristalele mari de HMX (IV), cu dimensiuni egale sau mai mari de 1 mm, se transformă în cîteva ore în forma polimorfă I, stabilă, în timp ce microcristalele cu lungimi sub 50 μm şi 10 μm grosime, preparate încă din 1942, au rămas nemodificate pînă astăzi. Şocurile fizice, în special măcinarea, fărâmiţarea pot fi folosite pentru transformarea formelor metastabile în forme stabile.

Cunoaşterea p.t. al formelor polimorfe metastabile prezintă o importanţă deosebită în studiul polimorfismului atît în ceea ce priveşte caracterizarea unui sistem anumit, dar şi în cunoaşterea stabilităţii sale, modificaţia polimorfă cu cel mai ridicat p.t. fiind cea mai stabilă. De altfel diferenţa p.t. constituie o măsură a stabilităţii relative a sistemului.

În cazul în care doi polimorfi au p.t. care diferă cu cel mult un grad de temperatură, ei se obţin uşor prin cristalizare şi cu aceleaşi stabilităţi. Dacă diferenţa p.t. a doi polimorfi este de 25—50°, poli-

morful cu p.t. jos este foarte greu de cristalizat și odată cristalizat se transformă ușor în polimorful cu p.t. mai ridicat, mai stabil. Cu cît punctele de topire a doi polimorfi sînt mai apropiate cu atît mai ușor se obține forma instabilă, iar punctul său de topire se poate obține cu ușurință înainte de a apare transformarea solid-solid. Folosind probe foarte mici de substanță, se reduc mult posibilitățile unei transformări solid-solid. Luînd precauții speciale se poate determina p.t. chiar al cristalelor mici, individuale, ale formelor polimorfe foarte instabile, obținute prin sublimare pe o suprafață rece de condensare.

În cazul în care p.t. nu se poate determina direct prin metodele obișnuite, el se poate calcula, după Verstraete (4), aplicînd ecuația lui Le Chatelier.

În studiul polimorfismului *determinarea temperaturii de tranziție*, adică a temperaturii la care cei doi polimorfi au energie liberă identică și deci aceeași solubilitate în orice solvent și aceeași presiune a vaporilor, la aceeași temperatură, prezintă o importanță deosebită. Ea ne ajută nu numai la caracterizarea sistemului, dar ne indică și care formă este mai stabilă la temperaturi scăzute și dacă sistemul este enantiotropic.

În elaborarea formelor galenice cunoașterea temperaturii de tranziție permite precizarea stabilității și a ușurinței de absorbție a substanțelor medicamentoase incorporate, care crește cu entalpia (5). Variația entropiei și entalpiei sistemului pot fi calculate din solubilitate (6).

O tranziție polimorfă poate avea loc într-un interval de timp scurt sau mai îndelungat sau poate fi incompletă, în funcție de tipul cristalului, de defectele de rețea, condițiile de păstrare etc. Transformarea treptată a formei metastabile a unei substanțe medicamentoase într-o formă stabilă poate fi însoțită de o variație a eficacității ei terapeutice, a modului de condiționare sau păstrare. În unele cazuri este posibil ca o formă polimorfă termodinamic metastabilă a unei substanțe medicamentoase să fie practic stabilă din punct de vedere al cineticii tranziției, datorită vitezei extrem de lente a modificării structurii cristaline sau a unei perioade de inducție foarte lungi. În astfel de cazuri raportul dintre viteza de absorbție și biodisponibilitatea polimorfului metastabil este crescut comparativ cu polimorful

---

(4) K. VERSTRAETE — *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 43, 513 (1934).
(5) T. HIGUCHI — *J. Soc. Pharm. Chem.*, 11, p. 85 (1960).
(6) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 1, 150 (1963).

stabil termodinamic (7, 8, 9). Practic este dificil să se stabilească cu anticipaţie dacă tranziţiile dintre modificaţiile cristaline polimorfe pot avea loc în timpul sau după procesul de fabricaţie. Din această cauză cunoaşterea temperaturii de tranziţie şi a căldurii de tranziţie a naturii acesteia, enantiotropă sau reversibilă ori monotropă sau ireversibilă, capătă o importanţă cu totul deosebită atît în ceea ce priveşte controlul de fabricaţie cît şi a tehnicii de obţinere a formelor farmaceutice cu astfel de substanţe.

Temperatura de tranziţie şi căldura de tranziţie se pot determina prin diferite metode ca cea a solubilităţii (a echilibrului solubilităţii), măsurarea vitezei de deplasare, metode termice, calorimetrie diferenţială (DSC), măsurarea conductivităţii, a presiunii de vapori, dilatometrie sau prin metode speciale (12).

Observarea transformării fazelor unei soluţii, notînd temperatura la care ambele forme polimorfe au aceeaşi solubilitate, este folosită frecvent la determinarea temperaturii de tranziţie. Astfel determinarea solubilităţii relative a două forme polimorfe în acelaşi solvent şi în aceleaşi condiţii, constituie o modalitate uşoară de a cunoaşte care din formele polimorfe respective este mai stabilă la o temperatură dată.

În acest scop se observă cristalele ambelor modificaţii polimorfe împreună într-o picătură de soluţie saturată la microscop, cînd forma cea mai puţin solubilă va creşte, iar cea mai solubilă se va dizolva. Această *transformare de fază* a soluţiei are loc cu atît mai uşor cu cît diferenţa de solubilitate dintre cele două forme este mai mare. La temperatura de tranziţie solubilitatea celor două forme polimorfe este egală şi viteza de transformare în orice direcţie este zero. Peste temperatura de tranziţie una din modificaţiile polimorfe creşte în detrimentul celeilalte, iar sub această temperatură are loc fenomenul invers.

Pentru sistemele în care echilibrul se stabileşte uşor, determinarea temperaturii de tranziţie prin observarea transformării fazelor unei soluţii se poate face cu o aproximaţie de cîteva zecimi de grad, folosind un microscop cu fază fierbinte. Pentru alte sisteme ca în cazul formelor polimorfe ale HMX, la determinarea temperaturii de tranziţie se folosesc aparate speciale (3).

Viteza de transformare a fazei soluţiei într-un sistem dat depinde de solubilitatea fiecărei modificaţii polimorfe la temperatura respectivă, viteza de dizolvare şi de difuziune a moleculelor în soluţie. Ea

---

(7) B. E. BALLARD, E. NELSON — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 135, 120 (1960).
(8) A. J. AGUIAR, J. KREJV, A. W. KINKEL, J. C. SARNYN — *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).
(9) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 58, 983 (1969).

crește cu creșterea solubilității și a diferenței de solubilitate a celor doi polimorfi. La scăderea temperaturii viteza de transformare devine mai mică deoarece solubilitatea ambelor forme polimorfe se micșorează și se reduce astfel concentrația lor în soluție; vîscozitatea soluției crește în schimb, micșorînd astfel viteza de difuziune a moleculelor din soluție și implicit viteza de transformare a fazei soluției. Agitarea suspensiei, utilizarea unor cristale fin divizate sau prezența unor germeni de cristalizare a formei stabile duc la creșterea vitezei de difuziune și de transformare.

Metoda solubilității nu se poate aplica la determinarea temperaturii de tranziție a polimorfilor metastabili cu o stabilitate mică, care se transformă în soluție în polimorfi mai stabili, într-un interval de timp mai scurt decît cel necesar efectuării determinării.

Ținînd seama de ecuația lui Noyes-Whitney (10), Kanke, Sekiguchi și col. (11, 12) au instituit o nouă metodă de determinare a temperaturii și căldurii de tranziție, aplicabilă și polimorfilor puțin stabili, bazată pe măsurarea, în mod automat, a vitezei inițiale de dizolvare a formelor polimorfe studiate. Ei au aplicat metoda propusă la determinarea temperaturii și a căldurii de tranziție la forma polimorfă β, nestabilă și α, stabilă a sulfatiazolului (ST) (11) și a formei hidratate și a celor anhidre ale fenobarbitalului (12).

Valorile obținute au fost de 102,7° respectiv 1,60 Kcal/mol, în cazul sulfatiazolului și de 36,4° și 1,87 Kcal/mol în cazul formei hidratate și anhidre ale fenobarbitalului, valori concordante cu cele obținute prin metode convenționale de determinare a solubilității.

După autorii citați (11, 12), atît procesul de dizolvare a formei metastabile cît și cel de cristalizare al formei stabile sînt controlate de difuziune, iar metoda ar putea fi aplicată și la evaluarea temperaturii de tranziție a polimorfilor monotropi.

Metodele termice nu permit determinarea exactă a temperaturii de tranziție, deoarece tranziția este însoțită totdeauna de o histereză moleculară (11, 12).

Determinarea temperaturii de tranziție prin *metoda presiunii vaporilor* nu este practică, deoarece necesită un timp prea îndelungat, de cel puțin cîteva zile, pentru a se putea realiza un echilibru real al presiunii vaporilor la fiecare temperatură la care se face determinarea.

---

(10) A. A. NOYES, W. R. WHITNEY — *Z. Phys. Chem.*, 23, 689 (1897).
(11) MOTOKO KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 878—884 (1973).
(12) K. SEKIGUCHI, M. KANKE, Y. TSUDA, K. ISHIDA, Y. TSUDA — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 7, 1592—1600 (1973).

Temperatura de tranziție poate fi determinată uneori și prin observarea numai a fazei solide, în timpul încălzirii și răcirii sub microscop, repetînd de cîteva ori determinarea atît în timpul încălzirii cît și al răcirii, deoarece tranziția supraîncălzește și micșorează răcirea de obicei cu cel puțin un grad.

Așa de exemplu, transformarea solid-solid a HMX (I) în HMX (IV) apare totdeauna la încălzire între 175—190° și nu este reversibilă prin răcire. Temperatura de tranziție determinată prin observarea transformării fazei soluției este de 165,5°.

Supraîncălzirea și suprarăcirea care apar la transformarea solid-solid poate fi uneori evitată dacă se menține preparatul cu ambii polimorfi în contact unul cu celălalt la o serie de temperaturi situate de ambele părți ale temperaturii de tranziție și se observă direcția de mișcare a interfeței între cele două forme. În acest scop se recomandă a se folosi o peliculă cristalină subțire, preparată prin cristalizare din topitură. În acest mod se poate determina temperatura de tranziție a iodurii de mercur (II), care are loc la 128° (3).

Procedeele microscopice permit determinarea temperaturii de tranziție în intervale largi cuprinse între —186° și aproximativ 2400°.

În cazul sistemelor monotropice temperatura de tranziție este situată deasupra punctului de topire al ambilor polimorfi, din care cauză nu poate fi localizată direct, cu toate că după Schenk (13) se poate calcula cu ajutorul relației

$$T_t = (F_1K_2 - F_2K_1)/(K_1 - K_2)$$

unde: F_1 și F_2 reprezintă punctele de topire ale celor două modificații polimorfe, iar K_1 și K_2 scăderea molară a punctelor lor de congelare.

Temperatura de tranziție într-un sistem monotropic mai poate fi localizată prin determinarea curbelor de solubilitate sau a curbelor presiunii de vapori în intervale situate imediat sub punctul de topire și extrapolarea curbelor cu intersecția lor sau aplicînd chiar metoda lui Kanke și col. (11, 12).

DETERMINAREA SOLUBILITĂȚII ȘI A VITEZEI DE SOLUBILIZARE

Mecanismul de acțiune al preparatelor farmaceutice destinate administrării orale, preparate care reprezintă cea mai mare parte a medicamentelor folosite în terapeutică, este extrem de complex și

---

(13) R. SCHENK — *Z. Physik. Chem. (Leipzig)*, 33, 445 (1900).

depinde de mai mulți factori dintre care proprietățile fizico-chimice ale substanței active și forma farmaceutică utilizată, sînt cei mai importanți. De altfel studiul relațiilor existente între proprietățile fizice ale unei substanțe medicamentoase și forma ei de administrare, pe de o parte, și între instalarea și intensitatea acțiunii farmacologice pe de altă parte, obiect de studiu al *biofarmaciei*, reprezintă unul din domeniile cele mai actuale ale științelor farmaceutice, care permite atît lărgirea domeniului cunoașterii mecanismelor de acțiune ale medicamentelor dar și a posibilităților de dirijare a acestuia.

Înglobată într-o formă farmaceutică substanța medicamentoasă activă trebuie eliberată, cedată, pentru a putea fi resorbită. Trecerea ei în soluție, ca urmare a eliberării sau cedării ei din forma galenică respectivă în care a fost înglobată la preparare, operație denumită în literatura anglo-saxonă *release*, prezintă o importanță deosebită pentru resorbție în organism. Viteza de dizolvare in vitro influențează în mare măsură viteza de resorbție (14, 15, 16); măsura timpului de dizolvare și de cedare a substanței active din anumite preparate farmaceutice constituie norme de calitate pentru astfel de produse la care resorbția prezintă un interes major (17).

De altfel eficacitatea terapeutică a unui preparat poate fi influențată prin dirijarea resorbției pe baza solubilității și a cedării substanțelor active înglobate în forme farmaceutice, deoarece se admite ca valabilă ecuația:

Cantitatea de substanță cedată = cantitatea de substanță dizolvată în mediu apos = cantitatea de substanță resorbită.

Modificarea chimică a substanței active ce urmează a fi administrată sub formă de bază, sare, ester, combinație complexă, solvați, starea de disociere și de oxidare, pH-ul, pK-ul, mărimea particulelor, a suprafeței lor specifice, a formei cristaline, influențează în mare măsură resorbția, dependentă, bineînțeles și de condițiile fiziologice particulare ale organelor de absorbție. Dizolvarea substanțelor în sucurile digestive reprezintă deci o condiție esențială pentru resorbție, iar un grad de disociere scăzut asigură un coeficient de partaj ridicat.

Dacă se notează cu C concentrația unei substanțe dizolvate la un moment dat în mediu de dizolvare, iar cu C_s concentrația soluției sale saturate, cantitatea de substanță dizolvată într-un timp t este dată de relația lui Noyes și Whitney (10) :

---

(14) G. LEVY — *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 978 (1964).
(15) N. BURDNEY, D. J. STEWART, D. T. ENSTACE — *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 980 (1964).
(16) F. A. CAMPAGNE — *J. Pharm.*, 52, 605 (1963).
(17) A. B. MORRISON, J. A. CAMPBELL — *J. Pharm. Sci.*, 54, 1 (1965).

$$\frac{d_m}{d_t} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$$

unde k = constanta de viteză, S = mărimea suprafeței substanței solide.

Viteza de dizolvare depinde, așa cum se știe, de mărimea suprafeței particulelor substanțelor greu solubile (18, 19, 20, 21). Cantitatea de substanță absorbită crește de obicei linear cu logaritmul mărimii suprafeței specifice (22), de pH-ul soluției, de forma sării, de bază sau de combinația complexă a substanței active, de solvatare și vîscozitatea mediului (1, 22 a, 23, 24, 25).

Eficacitatea substanțelor medicamentoase greu solubile poate fi crescută prin utilizarea unor substanțe tensioactive pînă sau sub concentrația micelară critică (CMC) (26); această concentrație depășită poate influența eficacitatea substanței prin micșorarea sau întîrzierea absorbției datorită formării unor complecși cu micelii mari, polimere, ale substanței tensioactive, care nu mai permite traversarea mucoaselor (27).

Determinarea solubilității și a vitezei de solubilitate a substanțelor polimorfe poate fi realizată în felul următor:

a) Se aduce în contact într-un anumit solvent un exces de formă polimorfă și se agită la o temperatură constantă. Se prelevează apoi probe la intervale anumite, care se filtrează și în care se dozează cantitatea de substanță trecută în soluție. Operațiile se continuă pînă se atinge punctul de saturare (28).

Higuchi (29) a adoptat această metodă la măsurarea vitezei lente de dizolvare a unor polimorfi și de către Milosovich (30) la determi-

---

(18) R. M. ATKINSON, C. BEDFORD, K. J. CHILD, E. G. TOMICH — *Nature, 193*, 588 (1962).
(19) K. MARSHALL — *Cron. Chim.*, 23 (1969).
(20) W. REETZ, P. SPEISER — *Pharm. Acta Helv.*, 44, 65 (1969).
(21) P. SPEISER — *Deutsch. Apoth. Ztg.*, 110, 942 (1970).
(22) G. LEVY, J. R. LEONARDS, J. A. OROCKNAL — *J. Pharm. Sci.*, 54, 171 (1965).
(22 a) L. S. CARVALBO — *Rev. Port. Farm.*, 20, 165 (1970).
(23) L. LACHMAN, W. C. ROSMAN — *J. Amer. Pharm. Ass.*, NS 12, 215 (1972).
(24) J. W. POOLE, G. OWEN, J. SIVERIO, J. H. FREYHEF, S. B. ROSEMAN, *Crret Ther. Res., 10*, 292 (1968).
(25) G. LEVY, W. J. JUSKEV — *J. Pharm. Sci.*, 54, 219 (1965).
(26) M. GIBALDI, S. FELDMAN — *J. Pharm. Sci.*, 59, 207 (1970).
(27) W. SORKI, S. G. SORKI — *J. Pharm. Sci.*, 54, 71, 277 (1965).
(28) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).
(29) W. I. HIGUCHI, N. A. MIR, S. J. DESAI — *J. Pharm. Sci.*, 54, 1405 (1965).
(30) G. MILOSOVICH — *J. Pharm. Sci.*, 53, 484 (1964).

narea solubilității formelor polimorfe puțin stabile, care se transformă rapid.

b) Se măsoară vitezele de dizolvare după axele cristalelor determinînd prin măsurători optice micșorarea distanțelor dintre două fețe paralele ale unui monocristal, cu ajutorul unei băi termostatate supusă agitării mecanice regulate (31).

c) Se observă sub microscop la diferite temperaturi pe o placă Köfler, cristalele împreună într-o picătură de soluție saturată a aceluiaș compus. Forma cea mai puțin solubilă, deci mai stabilă, va crește, iar forma polimorfă cea mai solubilă, cea metastabilă, se va dizolva. Acest fenomen se produce cu atît mai rapid cu cît diferența de solubilitate a celor două forme este mai mare. Se poate astfel determina temperatura de tranziție cu o precizie de 0,1 grade (3).

Determinarea solubilității modificațiilor metastabile este dificilă mai ales în cazul în care stabilitatea polimorfilor este redusă. În timpul procesului de dizolvare are loc o involuție către forma polimorfă stabilă și încep să se înmulțească cristalele mai greu solubile ale acestei forme. În cazul unei creșteri lente a cristalelor în solventul respectiv, transformarea formei metastabile în cea stabilă se face lent și determinarea practică a solubilității este posibilă. În cazul în care stabilitatea polimorfilor este mai redusă se poate folosi metoda propusă de Kanke, Sekiguchi și col. (11, 12).

Modificațiile polimorfe metastabile avînd o solubilitate superioară celor stabile, solubilitatea lor relativă se calculează cu ajutorul relației: (32)

$$S_{relativă\ \%} = \frac{S_m - S_s}{S_s} \cdot 100$$

unde S_s și S_m sînt solubilitățile modificației polimorfe stabile, respectiv metastabile.

Kuhnert-Brandstätter studiind influența polimorfismului asupra solubilității substanțelor medicamentoase (33) a indicat o creștere a acesteia cu 72% la pH 3,8, în cazul modificației metastabile a tromexanului și de 80%, la pH 7,3, în cazul sulfatiazolului. Aceste diferențe scad cu creșterea temperaturii și devin egale la punctul de tranziție al celor două modificații. Peste acest punct solubilitatea polimorfului mai ușor solubil la temperatura ordinară devine mai greu solubilă și invers.

---

(31) R. TAWASHI — *Science*, 160, p. 76 (1968).
(32) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. MASTINEK — Microchim. Acta, 909 (1965).
(33) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — Microchim. Acta, 909 (1965).

Un factor deosebit de important în determinarea vitezei de dizolvare îl constituie existența unei suprafețe constante a probei de examinat în contact cu solventul. În această privință folosirea discurilor (comprimatelor), care oferă o suprafață constantă și reproductibilă a probei de cercetat, este folosită sub varianta discului rotativ sau staționar (34).

Kanke și col. (34) au îmbunătățit și simplificat metoda de măsurare a vitezei de dizolvare a substanțelor medicamentoase în stare solidă în apă, folosind discuri (comprimate) confecționate prin comprimarea substanțelor pure aduse la un anumit grad de pulverizare sau amestecuri ale acestora cu policlorură de vinil (PCV), liant practic insolubil în mediu de dizolvare și inert pentru substanța de determinat, pentru substanțele medicamentoase care nu pot fi comprimate direct.

Prin măsurarea vitezei de dizolvare a acidului salicilic (AS), acidului benzoic (AB) și a formelor polimorfe β, metastabilă și α, stabilă a sulfatiazolului (ST), autorii citați au calculat solubilitățile acestor substanțe, ale căror valori coincid cu cele determinate prin metode convenționale. Valorile găsite pentru acidul salicilic, la 2°, 30°, 35° și 40° sînt de 1,66 mg/ml, 2,57 mg/ml, 3,12 mg/ml și 3,51 mg/ml. În cazul discurilor preparate dintr-un amestec de acid benzoic și PCV în raport de 2 : 1 și 1 : 1, solubilitatea AB la 25° a fost de 3,22 mg/ml și 3,25 mg/ml, valori concordante cu cele obținute prin metoda echilibrului 3,21 mg/ml și 3,33 mg/ml.

Solubilitatea polimorfilor α, stabil și β, metastabil ai ST, determinată prin metoda propusă pe discuri de ST cu PCV a fost de 479,2 mg/l, respectiv de 819,2 mg/l.

În timpul determinării solubilității polimorfului β, obținut prin recristalizări repetate din n-propanol, metastabil din punct de vedere termodinamic, nu s-a observat nici o transformare a formei β în α, cu toate că Higuchi și col. (35) și Milosovich (36) au arătat că această transformare este foarte rapidă în soluție apoasă și în soluție hidroalcoolică. Unii autori (34) presupun că această formă „stabilă" a β-ST, se datorește existenței unui defect de rețea. De altfel spectrele IR, difracția la raze X și DSC al polimorfului β „stabil", au fost identice cu cele ale polimorfului β „nestabil", care se transformă foarte ușor în mediu apos în polimorful α, stabil.

---

(34) MOTOKO KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 871—877 (1973).
(35) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. MEHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, 200 (1967).

4.

POLIMORFISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ANORGANICE ȘI ORGANICE

SUBSTANȚE ANORGANICE

Unele substanțe anorganice prezintă modificații polimorfe foarte deosebite între ele, iar la altele diferențele existente sînt mici și greu de observat.

Carbonul cu cele două modificații cristaline — *diamantul* și *grafitul* — reprezintă cel mai tipic exemplu de polimorfism ale cărui faze cristaline prezintă cele mai mari deosebiri atît în ceea ce privește structura cît și proprietățile. Astfel în *rețeaua diamantului,* cubică cu fața centrată, fiecare atom de carbon, hibridizat sp^3, este înconjurat în mod uniform, la o distanță de 1,54 Å de alți patru atomi simetrici față de el, astfel încît în ansamblu formează un tetraedru perfect (fig. 1).

Grafitul cristalizează în sistemul hexagonal (fig. 2), cu rețea stratificată, avînd atomii de carbon din același plan, hibridizați sp^2, la o distanță de 1,92 Å, iar distanța dintre doi atomi de carbon situați în două planuri alăturate de 3,40 Å.

Diferența mare de structură cristalină explică și proprietățile fizice și chimice deosebite ale acestor substanțe. Astfel diamantul este incolor, transparent cu luciu adiamantin, $d = 3,51$, duritatea 10, indicele de refracție ridicat 2,4 care determină luciul său puternic, rău

conducător de electricitate, cu o reactivitate chimică scăzută. Nu arde în aer decît la 850°, iar într-un curent de oxigen la 750 °C; este rezistent față de acizi, baze și halogeni; topit cu azotat de potasiu se oxidează.

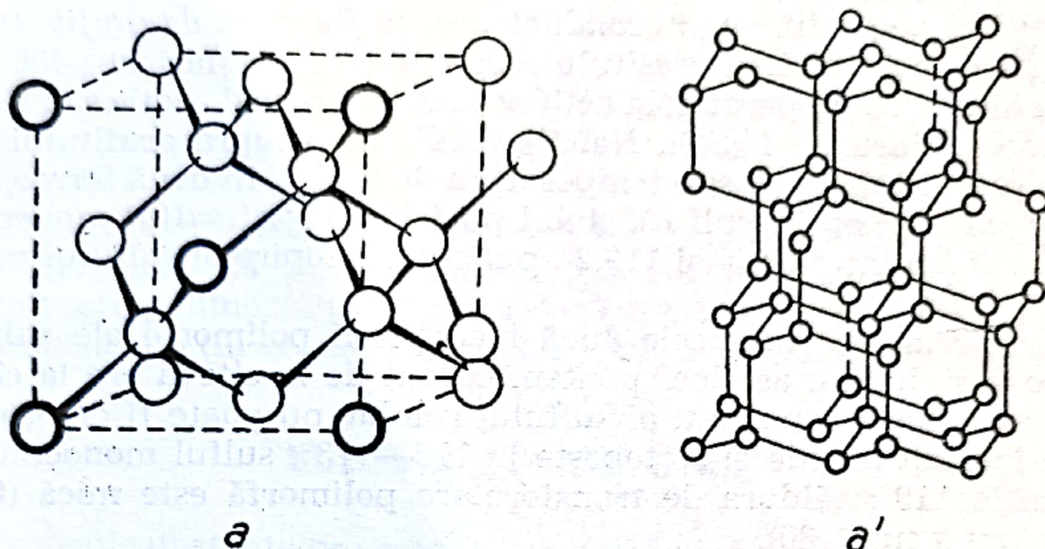


Fig. 1 (a și a') — **Rețeaua diamantului.**

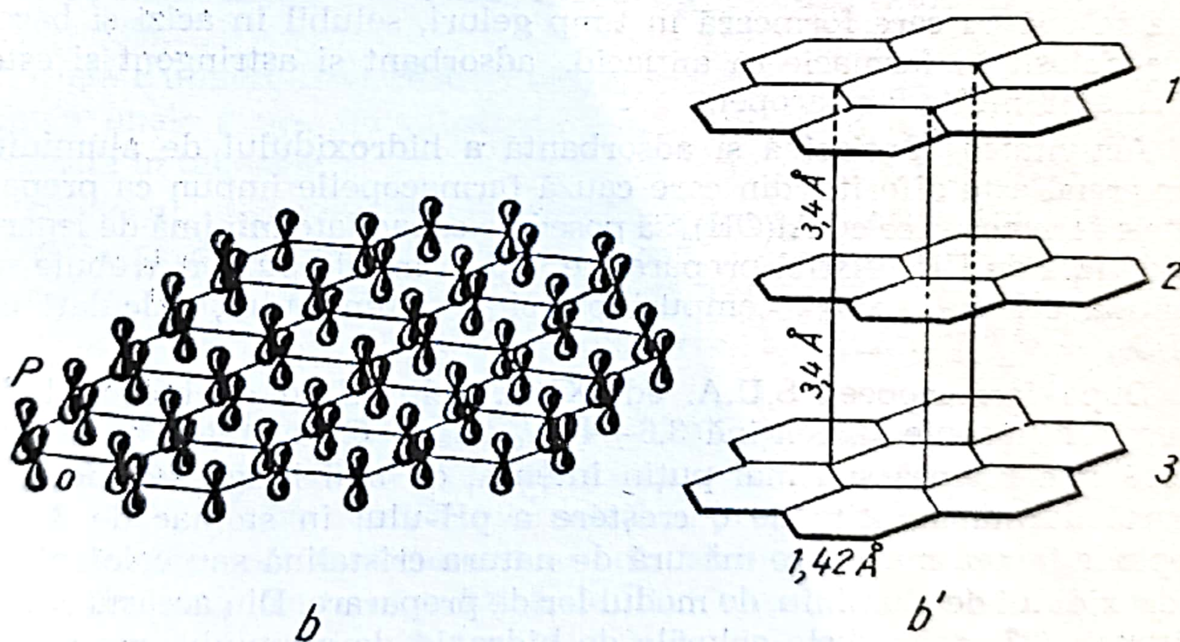


Fig. 2 (b și b') — **Rețeaua grafitului.**

Grafitul este negru, opac, cu luciu metalic, d = 2,1, duritate 1,0, este maleabil, bun conducător de electricitate și căldură, cu o reactivitate chimică superioară. În aer nu se aprinde, iar în oxigen arde

la 690°. Structura sa stratificată, cu legături slabe între planurile diferite de atomi, permite pătrunderea unor atomi, molecule sau ioni între straturile de atomi de carbon formînd *combinații interstițiale* sau *lamelare conductoare*, ca cele formate cu unele metale alcaline, K, Rb, Cs, substanțe compuse: $CuCl_2$, $CrCl_3$, $FeCl_3$, UCl_4, MoI_3, FeS_2 și bisulfitul de grafit sau *neconductoare*, ca *fluorura de grafit* $(CF)_n$, obținută prin încălzirea grafitului degazat cu fluor la 300—400° sau *oxidul de grafit*, preparat prin acțiunea $KClO_3$ în acid azotic sau a unui amestec anhidru de H_2SO_4, $NaNO_3$ și $KMnO_4$ asupra grafitului (36).

Sulful cristalizează, sub temperatura de topire, în două forme polimorfe: *sulful rombic* (sulf α), stabil pînă la 95,5° și *sulful monoclinic* (sulf β), stabil între 95,5° și 119,2°, punctul de topire al sulfului monoclinic.

Transformarea între cele două modificații polimorfe ale sulfului este reversibilă, nu are loc spontan, ci lent de la cîteva ore la cîteva zile. Din această cauză p.t. al sulfului rombic nu poate fi determinat exact; încălzit repede el se topește la 112—113°; sulful monoclinic se topește la 119°; căldura de transformare polimorfă este mică (0,174 Kcal/atom g sulf) (30).

În farmacie se folosește sulful rombic (α).

Hidroxidul de aluminiu, $Al(OH)_3$, pulbere amorfă, practic insolubilă în apă cu care formează în timp geluri, solubil în acizi și baze, este folosit în farmacie ca antiacid, adsorbant și astringent și este oficinal în multe farmacopei.

Activitatea antiacidă și adsorbantă a hidroxidului de aluminiu comercial este diferită, din care cauză farmacopeile impun ca preparatele farmaceutice cu $Al(OH)_3$ să posede o capacitate minimă de legare acidă față de HCl. Astfel preparatele sub formă de pulberi trebuie să conțină cel puțin 40% compuși bazici ai aluminiului, calculați ca Al_2O_3.

După farmacopeea S.U.A. ed. XVII, gelul fluid de hidroxid de aluminiu, trebuie să conțină 3,6—4,4% Al_2O_3. Capacitatea de legare acidă mai intensă sau mai puțin intensă, de mai lungă sau de mai scurtă durată, însoțită de o creștere a pH-ului în stomac de 3—5, depinde în cea mai mare măsură de natura cristalină sau coloidală a hidroxidului de aluminiu, de modul lor de preparare. Din această cauză Littman (37) denumește gelurile de hidroxid de aluminiu, preparate prin acțiunea bicarbonatului de sodiu asupra soluțiilor de clorură de aluminiu, ca „*tipuri reactive*", spre deosebire de cele preparate cu

---

(36) I. GRECU — Chimia nemetalelor, Xerox, I.M.F. Cluj, p. 300 (1972).
(37) A. LITTMAN — *Gastroenterology*, 52, 948 (1967).

ajutorul hidroxidului de amoniu care sînt *„tipuri nereactive"*. Primele manifestă o capacitate superioară de tamponare a conținutului stomacal al bolnavilor cu un conținut ridicat de acid clorhidric.

După Gastuche și col. (38) gelurile de hidroxid de aluminiu, precipitate cu baze sau hidroxid de amoniu, se împart după aspectul lor morfologic și solubilitatea în acizi și baze în: geluri Cα, amorfe și ușor solubile, geluri Cβ, moderat solubile și geluri Cγ, slab solubile. La pH 7,5 gelurile Cα, trec în cîteva ore în geluri Cβ, iar acestea trec în cîteva săptămîni în geluri Cγ. La pH 10,2 aceleași transformări au loc după o săptămînă.

În tabela 2 sînt trecute unele substanțe anorganice medicamentoase care prezintă fenomenul de polimorfism. Temperaturile de transformare polimorfă pentru unele substanțe anorganice cu utilizări largi industriale (în tehnică) se pot urmări în tabela 3.

SUBSTANȚE ORGANICE

În cadrul substanțelor organice polimorfismul este și mai răspîndit. Se apreciază că 1/3 din toți compușii organici sînt polimorfi. Un repertoar al substanțelor organice polimorfe a fost întocmit de către Deffet (39).

După Kuhnert-Brandstätter (45) frecvența modificațiilor polimorfe pentru unele grupe de substanțe medicamentoase organice poate fi urmărită în tabela 4.

Numărul modificațiilor polimorfe pentru aceeași substanță este diferit. Așa de exemplu la progesteronă și acetatul de cortizonă se cunosc în cel puțin 5 forme cristaline distincte, cele mai multe sulfamide prezintă 2—7 modificații polimorfe, barbitalul 6, fenobarbitalul 11, etc.

În literatura de specialitate din ultimii ani polimorfismului substanțelor medicamentoase a început să i se acorde o atenție din ce în ce mai mare. Dintre studiile mai detailate privind polimorfismul unor grupe de substanțe medicamentoase ca: barbiturice, hormoni steroizi, sulfamide etc., menționăm lucrările lui Kuhnert-Brandstätter și col. în Austria, R. J. Mosley în Anglia, J. Haleblian și Mc Crone în S.U.A. (3), D. G. Simons și col. în Canada, L. Borka și col. în Suedia etc.

---

(38) M. C. GASTUCHE, A. HERBICLON — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 7, 1404 (1962).
(39) L. DEFFET, „Répertoire des Composés Organiques Polymorphes". De Soer, Liège, Belgium (1942).

Tabela 2

Substanțe polimorfe anorganice medicamentoase

Denumire	Formulă	Minereu	Sistem cristalin	Proprietăți
1	2	3	4	5
Aluminiu fluorură	AlF_3	—	rombic	p.t. 1040; d=2,40;
Aluminiu fluorură	$AlF_3.H_2O$	—	triclin	d=3,07.
Aluminiu hidroxid	$Al(OH)_3$	bayerită		
Aluminiu hidroxid	$Al(OH)_3$	hidrargilită	monoclin	
Aluminiu oxid α	Al_2O_3	corindon	hexagonal	p.t. 2050;
Aluminiu oxid γ	Al_2O_3	—	cubic compact	d=4,0
Aluminiu oxihidroxid-α	AlO(OH)	diaspor	rombic	d=3,41
Aluminiu oxihidroxid-γ	AlO(OH)	boemit	rombic	
Aluminiu silicat		sillimanit	rombic	d=3,25
		andduzit	rombic	d=3,1—3,2
		destenul	triclin	d=3,56—3,68
Antimoniu trioxid	Sb_2O_3	senarmonit	cubic	p.t. 656; d=5,2
Antimoniu trioxid	Sb_2O_3	valentenit	rombic	p.t. 656; d=5,67
Arsen trioxid	As_2O_3	arsenolit	cubic	d=3,87
Arsen trioxid	As_2O_3	claudetit	monoclin	stabil 250°
Arsen trioxid	As_2O_3	—	amorf	d=3,71
Antimoniu sulfură	Sb_2S_3	stibină	ortorombic	a=11,229; b=11,310 c=3,839
	Sb_2S_3		cubică (neagră)	stabilă între 330—570°
	Sb_2S_3		roșie	necristalizat sau slab cristalizat
Calciu carbonat	$CaCO_3$	calcită	romboedru	n_g=1,654 — 1,6679; n_p=1,4847—1,4909; d=2,71
Calciu carbonat	$CaCO_3$	aragonită	rombic	n_g=1,6994—1,7026; n_p=1,5397—1,5424; p.t. 825, d=2,93
Calciu sulfat	$CaSO_4$	anhidrit	rombic	n_g=1,614; n_m=1,576; n_p=1,570; d=2,93
Calciu sulfat	$CaSO_4 2H_2O$	ghips	monoclin	n_g=1,530; n_m=1,523; n_p=1,521; d=2,32
Cobalt sulfat	$CoSO_4$		Forma A (ortorombic)	a=5,19; b=7,87; c=6,51 Å, $C_{mcm}(D_{2h}^{17})$
Cobalt sulfat	$CoSO_4$		Forma B (ortorombic)	a=8,62; b=6,70; c=4,75 Å D_{2h}^{10}

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5
Cobalt sulfat	$CoSO_4$		Forma C (monoclinic)	a=4,71; b=6,70; c=4,71; $P2_1/m$
Cupru sulfat	$CuSO_4$		rombic	d=3,60
Cupru sulfat	$CuSO_4.5H_2O$		triclinic	d=2,28
				p.t. 1171; d=520;
Fier disulfură	FeS_2	pirită	cubică	d=4,87 metastabilă
		morcasita	rombică	
Magneziu sulfat	$MgSO_4.7H_2O$	Epsomitul	rombic	n_g =1,461—1,492; n_m =1,455—1,489 n_p =1,433—1,469; d=1,64
Magneziu sulfat	$MgSO_4.H_2O$	Kiberitul	monoclin	n_g =1,586; n_m=1,535; n_p =1,523; d=2,57
Mercur iodură	HgI_2 roșie		pătratic	stabilă < 120°
	HgI_2 galbenă		rombic	pct. transformare 120°
Mercur oxid	HgO roșu			
Mercur oxid	HgO galben			
Mercur sulfură	HgS	cinabru (roșu)		stabilă la orice t.
	HgS	metacinabru	cubic	
Plumb oxid	PbO	litargă		p.t. 884; d=9,52
		masicot		
Siliciu bioxid	SiO_2	cuarț — α	hexagonal romboedric	pct. tranziție 575°
		tridimit	α — hexagonal	n_g =1,473 ; n_p=1,469; n_m =1,469; d=2,27
		tridimit	β — hexagonal	
		cristobalit	α — cubic	n_g =1,487; n_p =1,484; d=2,35
		cristobalit	β — cubic	
Titan bioxid	TiO_2	Rutil 1040° ↓↑	tetragonal	n_g =2,8352—2,8569; n_p =2,5609—2,6582; d=4,2—5,5
Titan bioxid	TiO_2	Brockit 860° ↓↑	tetragonal	Cu alte valori oxide n_g =2,652—2,709; n_p=2,540—2,589
Titan bioxid	TiO_2	Anatasul	pătratic	n_g =2,5170—2,5486; n_p =2,4518—2,5859; d=3,82—3,92
Zinc sulfură	ZnS	Wurtzită	hexagonal	d=3,98—4,0; metastabilă
Zinc sulfură	ZnS	Blendă	cubic	d=3,9—4,2

Tabela 3

Temperatura de tranziție a unor substanțe anorganice cu largi utilizări industriale

SiO_2:	β — cuarț romboedric d=2,65 ↓↑ 573° α — cuarț hexagonal	870° ⇄	β — tridimit hexagonal d=2,26 ↓↑ 120—160° α — tridimit hexagonal, d=2,28	1470° ⇄	β — cristobalit cubic, d=2,32 ↓↑ 200—275° α — cristobalit cubic, d=2,27	1705°	lichid
TiO_2:	Anatas (pătratic)	860° ⇄	brochit (rombic)	1040° ⇄	rutil (pătratic)		
ZnS:	Blendă (cubică, d=3,9—4,2)	1020° ⇄	wurtzită (hexagonală, d=3,98—4)				
FeS_2:	Marcasită d=4,8	570° →	Pirită d=5,0				
HgI_2:	Iodură de mercur (II) (roșie) (pătratic)	120° ⇄	Iodură de mercur (II) galbenă (rombic)				
$CaCO_3$:	Calcita	⇄	Aragonita				
Al_2O_3:	$\gamma - Al_2O_3$ (cubic)	1000° →	α—Corindon (hexagonal)				

În țara noastră primele cercetări privitoare la polimorfismul sulfametoxipirimidinei și a absorbției in vitro a palmitatului de cloramfenicol au fost efectuate de Sofia Arizan și col. (40), respectiv de I. Cruceanu și col. (72).

Tabela 4

Polimorfismul unor substanțe medicamentoase

Substanțe medicamentoase	Forme cercetate	Polimorfism %	Modificații incluse în preparate farmaceutice %
Barbiturice	38	63	11
Hormoni steroizi	48	67	17
Sulfamide	40	40	23

Lucrări de sinteză privind polimorfismul substanțelor medicamentoate sînt extrem de reduse și de sumare (3, 41, 42, 43, 44), din care cauză am socotit că sintetizarea datelor bibliografice publicate în acest domeniu de actualitate al științelor farmaceutice într-o monografie, nu ar fi lipsită de interes.

---

(40) SOFIA ARIZAN, M. STERESCU, G. GÂȚĂ, C. CRĂCIUN, M. TIMAR, I. HÄDRICH, V. BĂNULESCU — Al VI-lea Congres național de farmacie, Buc., 1973 (rezumate), p. 217.
(41) L. KROWCZYNSKI — *Farmacya Polska*, 27, 12, 931—941 (1971).
(42) E. SAIAS — *Ann. Pharm. Fr.*, 29, 4, 263—270 (1971).
(43) M HOEKE — *Pharm. Weekbl.* 104, 931—951 (1969).
(44) R. MÜNZEL — *Progress in Drug Reserch*, vol. 14, p. 309 (1971).
(45) M. KUHNER-BRANDSTÄTTER — *Purre Appl. Chem.*, 10, 133 (1965).

5.

APLICAȚIILE POLIMORFISMULUI ÎN FARMACIE

GENERALITĂȚI

Obținerea unei substanțe medicamentoase într-o anumită formă polimorfă se poate realiza printr-o alegere corespunzătoare a condițiilor de cristalizare din soluții (solvent, temperatură, viteză de cristalizare, pH) sau din topituri la diferite temperaturi, sublimare pe suprafețe la temperaturi și viteze diferite, sublimare în vid, adăugare intenționată a unor impurități etc., așa cum se poate constata prin parcurgerea prezentului material.

Din punct de vedere termodinamic modificațiile metastabile sînt mai solubile în apă și au o reactivitate chimică și biologică superioară modificațiilor polimorfe stabile, proprietăți deosebit de importante în utilizarea unor astfel de substanțe în scop terapeutic (48, 49, 50).

Din punct de vedere farmaceutic folosirea modificațiilor polimorfe cu cea mai ridicată activitate biologică poate duce la obținerea unor forme farmaceutice cu activitate diferită pentru același medicament, în funcție de forma cristalină și activitatea polimorfului folosit.

---

(46) C. M. ANDERSON — *Australian J. Pharm.*, 47, p. 44 (1966).
(47) J. D. MULLINS, T. J. MACEK — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 49, p. 245 (1960).
(48) B. E. BALLARD, E. NELSON — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 135, p. 120 (1962).
(49) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. MEHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, p. 200 (1967).
(50) T. HIGUCHI — *J. Amer. Pharm. Ass.*, Sc. Ed., 47, p. 657 (1958).

În tehnica farmaceutică cunoașterea comportării diferitelor modificații polimorfe prezintă o importanță cu totul deosebită pentru prepararea unor medicamente active în forme farmaceutice corespunzătoare. În cazul în care substanțele active componente ale unei forme farmaceutice prezintă forme polimorfe metastabile, la prelucrarea acesteia în forma farmaceutică respectivă, ea tinde să evolueze spre forma stabilă, cu activitate biologică inferioară sau chiar inactivă biologic (46, 47).

În același timp forma stabilă avînd o solubilitate inferioară poate duce la apariția în timp a unor precipitate cristaline, a unor aglomerate, a modificării vîscozității etc., în cadrul formelor farmaceutice respective, făcînd astfel de preparate de nefolosit.

În cazul în care stabilitatea farmaceutică a preparatului impune folosirea unei forme polimorfe stabile, structura rețelei sale cristaline, solubilitatea și reactivitatea sa inferioară, poate influența într-o măsură mai mare sau mai mică activitatea sa biologică, biodisponibilitatea substanței active, obținînd un preparat farmaceutic cu o activitate redusă sau chiar lipsit de activitate (46, 47).

În cazul în care urmărim o ameliorare a proprietăților farmacologice ale compușilor greu solubili, se pot folosi modificații metastabile, cu condiția de a alege astfel adjuvanții necesari preparării formei farmaceutice de administrare încît aceștia să împiedice evoluția formei metastabile, termodinamic mai puțin stabilă, cu activitate biologică crescută, spre modificația termodinamic stabilă, cu o activitate biologică redusă sau chiar lipsită de activitate.

În mod analog cînd este de preferat folosirea unei modificații polimorfe metastabile, alegerea trebuie făcută în așa mod încît transformarea sa într-o modificație stabilă să aibă loc lent într-un interval de timp care să depășească administrarea sau conservarea normală a medicamentului prescris.

Comportarea diferită a modificațiilor polimorfe impune deci cunoașterea cît mai detailată a proprietăților fizice și chimice ale substanțelor polimorfe cristalizate, dînd răspuns mai ales la întrebările: care este stabilitatea modificațiilor polimorfe, este reversibil sau ireversibil polimorfismul substanței solide, adică transformarea ei este enantiotropă sau monotropă, are loc de la o formă metastabilă la una stabilă, care este timpul necesar acestei transformări, care este solubilitatea in vitro și absorbția, deci biodisponibilitatea in vivo a substanței polimorfe metastabile sau stabile etc.

Ținînd seama de consecințele posibile pe care le implică alegerea nejudicioasă a unei modificații polimorfe a unei substanțe medicamentoase incorporată într-o formă farmaceutică, cît și de frecvența ridicată a polimorfismului la substanțele organice (45), în de-

pistarea acestui fenomen la substanțe medicamentoase active, s-a emis ipoteza dacă nu există anumite tipuri structurale capabile să determine o eventuală predispoziție pentru polimorfism. Se pare că o evaluare a entropiei și entalpiei de tranziție și de fuziune, cuplată cu comparația spectrelor IR și a difracției la raze X la serii de compuși chimici înrudiți din punct de vedere structural, ar putea oferi informații utile în ceea ce privește corelarea frecvenței apariției polimorfismului cu anumite aspecte ale structurii chimice (188).

Alegerea judicioasă a structurii cristaline a principiilor active ar trebui să constituie o preocupare de seamă a specialiștilor din domeniul medicamentelor, și care să înglobeze atît aspecte termodinamice legate de stabilitate, cunoașterea structurilor cristaline și a energiei de rețea, cît și pe cele privitoare la comportarea substanței medicamentoase în organism, din care cauză folosirea modificațiilor polimorfe în forme farmaceutice, trebuie făcută cu prudență. Se impune de asemenea ca studiul actualelor substanțe medicamentoase cristalizate, cît și a celor ce urmează a fi introduse în terapeutică să fie amănunțit cercetate și din punct de vedere al existenței formelor polimorfe.

OBȚINEREA ȘI STABILITATEA UNOR FORME FARMACEUTICE

Formele polimorfe influențează în mod simțitor calitatea preparatelor farmaceutice atît în ceea ce privește stabilitatea cît și a acțiunii lor biologice diferite, așa după cum vom putea vedea în exemplele de mai jos.

Suspensii

Substanțele medicamentoase incorporate în forme farmaceutice sub formă de suspensii apoase sau uleioase pot fi influențate de natura formei polimorfe atît în ceea ce privește administrarea parenterală, ca urmare a creșterii sensibile a cristalelor (50a) cît și a micșorării solubilității și deci a absorbției (51, 52). Se pot produce aglomerări ale produsului activ suspendat care să împiedice repartiția sa uniformă prin agitare, în urma trecerii de la o formă polimorfă metastabilă la una stabilă. Ca urmare, introducerea unor astfel de preparate în seringi, pentru administrare injectabilă, devine imposibilă, iar folosirea lor sub formă de instilații, colire, este dureroasă (3, 50).

(50 a) H. DELONCA, M. A. JULIEN, J. P. LAGET, J. M. PARENT — *J. Pharm. Belg.*, 29, 1, 16—30 (1974).
(51) T. J. MACEK, U. S. Patent, 2, 671, 750, Martie 9 (1954).
(52) B. J. MOGERLEIN, J. K. DALE, L. W. WATCHEL, U. S. Patent. 2, 828, 319, martie 25, (1958).

Unguente

În cazul unguentelor care conţin ingredientul activ suspendat în baza de unguent, pot interveni, la folosirea greşită a unui polimorf, o inversare de faze într-o fază mai stabilă, care să ducă la obţinerea unor unguente granuloase, inacceptabile cosmetic sau produse în care ingredientul activ este distribuit neuniform (50).

Suspendarea unei faze metastabile cu solubilitate ridicată în baza de unguent, prezintă riscul apariţiei germenilor de cristalizare a unei modificaţii mai puţin solubile, care duce la schimbarea distribuţiei mărimii cristalelor în sistem, ca urmare a înlocuirii treptate a formei metastabile de către cea stabilă.

În cazul în care transformarea modificaţiei metastabile în cea stabilă are loc foarte încet, se pot folosi astfel de forme la prepararea unguentelor, cremelor de faţă etc.

Soluţii

Solubilitatea substanţelor active prezintă o importanţă deosebită la prepararea soluţiilor. În cazul în care se foloseşte o formă metastabilă a substanţei medicamentoase a cărei concentraţie depăşeşte solubilitatea de echilibru a unei modificaţii mai puţin solubile, rezultă o formulare nestabilă termodinamic.

Unele soluţii care sînt suprasaturate în privinţa formei stabile a substanţei medicamentoase pot rămîne în această stare perioade relativ lungi de timp.

Formarea întîmplătoare a germenilor de cristalizare a formei stabile, duce la apariţia cristalelor în soluţie pînă se ajunge la un echilibru faţă de această formă. Astfel de cazuri sînt frecvente la substanţele medicamentoase puţin solubile în apă, ca de exemplu: corticosteroizii. În astfel de cazuri rezolvarea se poate face prin adăugarea unui cosolvent pentru forma polimorfă mai greu solubilă.

Supozitoare

Formele polimorfe ale bazei de supozitoare pot duce la obţinerea unui produs care suferă o modificare a caracteristicelor sale de topire. Astfel dacă punctul de topire al bazei de supozitoare depinde de temperatura corpului animal pentru eliberarea componentului activ, atunci o modificare mică a p.t. poate avea consecinţe serioase privind utilizarea unor astfel de supozitoare.

În cazul în care p.t. este scăzut, produsul se poate înmuia sau topi la temperatura de păstrare în farmacie, iar dacă punctul său de topire devine mai ridicat decît cel anticipat, dizolvarea supozitorului la administrare devine necorespunzătoare.

Untul de cacao, ca multe alte trigliceride care prezintă trei forme polimorfe, se întîlneşte sub patru forme cristaline γ cu p.t. = 18°; α (p.t. = 22°), β' (p.t. = 28°) şi β (p.t. = 34,5°).

Supozitoarele preparate prin topirea untului de cacao la 60—70°, turnarea în forme şi răcire rapidă la frigider, se topesc la 30°, ceea ce face folosirea lor impracticabilă vara, deoarece se topesc (lichefiază uşor) chiar în timpul administrării lor bolnavilor.

Supozitoarele preparate prin încălzirea untului de cacao numai cu cîteva grade peste punctul său de topire, vor avea un punct de topire mai ridicat şi se pot administra şi mînui cu uşurinţă.

Untul de cacao topit şi încălzit la 60—70°, la răcire suferă o suprarăcire şi formează cristalele formei α, metastabilă, cu p.t. scăzut, care trece lent în forma β' şi β. Transformarea este monotropă.

Comprimate

Comportarea la tabletare a unor pulberi, în care ingredientul activ se găseşte în proporţie însemnată, este diferită şi se datoreşte, după Shell (52a) structurii interne a cristalelor, mai ales anizotropiei, coeziunii şi durităţii lor. Formele polimorfe ale aceleeaşi substanţe medicamentoase pot prezenta, din cauza structurii cristaline interne, comportări deosebite la tabletarea lor. Din această cauză, alegerea corectă a formei polimorfe, toate celelalte condiţii fiind egale, va fi aceea a modificaţiei care se pretează cel mai uşor la tabletare.

Deoarece formele metastabile sînt în general uşor prelucrate sub forme de comprimate sau drajeuri, pentru a favoriza obţinerea acestora se va ţine seama de natura solventului, a agentului de precipitare, a temperaturii de cristalizare, a pH-ului etc. (53).

Pulberi

Folosind diferenţa de densitate a polimorfilor enantiotropi, polimorfismul, s-ar putea folosi în industria farmaceutică la prepararea unor medicamente sub formă de pulberi foarte fine de ordinul micro-

---

(52 a) J. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 100 (1963).
(53) G. ZIMMERMANN — *Oestr. Apotek. Ztg.*, p. 468, 518 (1973).

nilor, obţinute astăzi prin metode de micronizare. Astfel încălzirea peste temperatura lor de transformare în alt polimorf a unor modificaţii polimorfe ale aceleeaşi substanţe, cu densităţi diferite, şi răcirea lor la temperatura camerei, poate produce modificări în structura cristalelor respective care să ducă la pulverizarea (divizarea) lor în particule foarte fine. Repetarea acestor operaţii, fără a produce degradarea chimică a produsului, facilitează formarea pulberilor foarte fine.

Polimorfismul influenţează şi *stabilitatea chimică* a unor substanţe medicamentoase, datorită, fie solvenţilor adsorbiţi la cristalizarea lor din soluţii cu formare de solvaţi, fie modului diferit de absorbţie a luminii de către formele polimorfe.

Macek (54) a arătat că penicilina G sodică sau potasică, obţinută sub formă amorfă, prin evaporare din soluţie, are o stabilitate chimică inferioară penicilinei G sodice sau potasice cristalizate. Astfel penicilina G potasică cristalizată este rezistentă la căldura uscată, fără descompunere semnificativă timp de cîteva ore; în aceleaşi condiţii produsul amorf suferă o pierdere considerabilă a activităţii sale. Această comportare prezintă o importanţă deosebită la prepararea tabletelor şi drajeurilor şi este întîlnită relativ frecvent la compuşii polimorfi.

(54) T. J. MACEK — *Am. J. Pharm.* 137, 217 (1965).

6.

ACTIVITATEA BIOLOGICĂ DIFERITĂ A FORMELOR POLIMORFE CRISTALIZATE ŞI AMORFE

Formele polimorfe diferă între ele nu numai prin unele proprietăţi fizico-chimice ca: punct de topire, densitate, indice de refracţie, solubilitate, căldură şi viteză de dizolvare, conductibilitate electrică, tensiune de vapori, proprietăţi optice, spectre de raze X, IR etc., dar şi prin activitatea lor biologică.

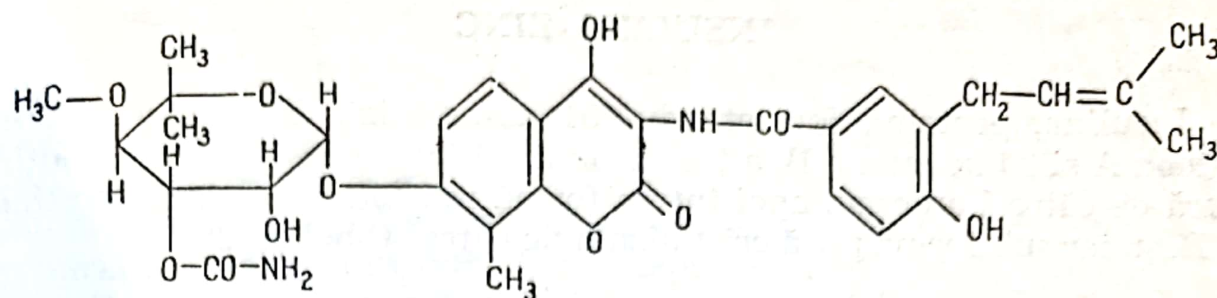
NOVOBIOCINA

Antibiotic cu acţiune bacteriostatică şi bactericidă, descoperit în 1955 în culturile de Streptomyces niveus şi Streptomyces spheroides (55), independent la trei grupe de cercetători, este un derivat de 4,7-dihidroxi-8-metil-3-amino cumarină legată glucozidic prin oxidrilul din poziţia 7 cu o glucidă, *novioza* şi acetilată la grupul aminic din poziţia 3 cu restul p-hidroxi-m-metilbutenil-benzoic.

Novobiocina se prezintă atît în cristale rombice cît şi sub formă de pulbere amorfă, slab gălbuie, sensibilă la lumină, cu p.t. 132—156°. Are un caracter acid şi formează săruri la nivelul funcţiei oxidrilice de pe nucleul aromatic. Sărurile de sodiu şi de calciu sînt folosite în terapeutică.

---

(55) J. KACZKA şi colab. — *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6404 (1955).



Modificaţia polimorfă cristalizată este puţin stabilă şi puţin absorbabilă în organism din care cauză nu formează concentraţii sanguine apreciabile la administrare orală; este bioinactivă.

Modificaţia polimorfă amorfă, este în schimb, de peste zece ori mai solubilă în mediu clorhidric 0,1 n, comparativ cu cea cristalizată. Această diferenţă de solubilitate favorizează resorbţia în mediu gastro-intestinal. Astfel după o administrare la cîine de 12 mg novobiocină cristalizată pe kg/corp, ea nu este decelată în plasmă, în timp ce la forma amorfă se observă o concentraţie de 40,6 mg/ml, după o oră. În tabela 5 se poate urmări influenţa formelor polimorfe asupra resorbţiei orale a novobiocinei la cîine, în doze de 12,5 mg/kg (56).

Tabela 5

Timp de administrare ore	Concentraţia plasmatică mg/ml		
	Sarea de sodiu	Forma amorfă	Forma cristalizată
0,5	0,5	5,0	nedecelabilă
1	0,5	40,6	„
2	14,6	29,5	„
3	22,2	22,3	„
4	16,9	23,7	„
5	10,4	20,2	„
6	6,4	17,5	„

Deoarece modificaţia polimorfă amorfă se transformă lent, în timp, în modificaţia polimorfă cristalizată, suspensiile de novobiocină se absorb din ce în ce mai greu şi îşi pierd progresiv activitatea in vivo.

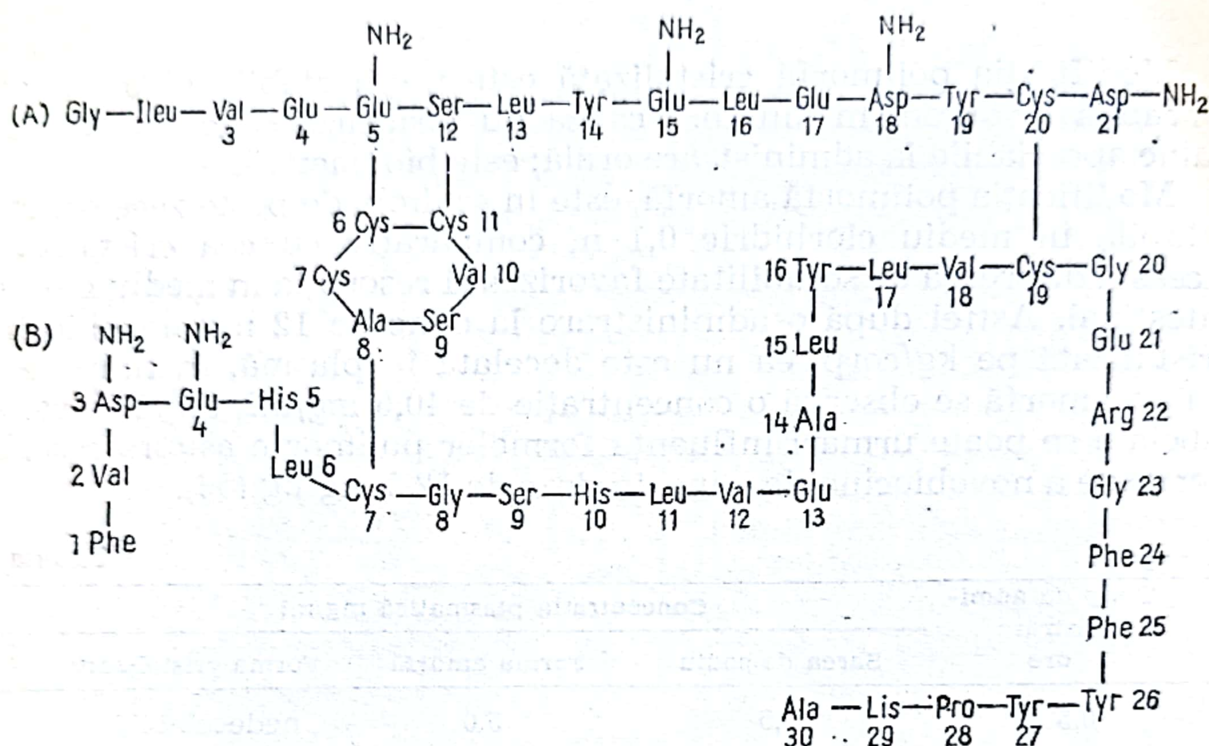
Din această cauză acestor suspensii li se adaugă substanţe adjuvante care măresc vîscozitatea lor, întîrziind astfel cristalizarea novobiocinei amorfe, ca: metilceluloză, polivinilpirolidonă sau derivaţi ai acidului alginic. Se pot obţine astfel preparate cu o stabilitate şi eficacitate terapeutică corespunzătoare.

---

(56) J. D. MULLINS, T. J. MACEK — *J. Am. Pharm. Ass. Sci.*, 49, 245 (1960).

INSULINA-ZINC

Insulina, proteină formată din 51 aminoacizi, dintre care 21 în catena A și 30 în catena B, a fost izolată inițial într-o formă mai puțin pură de către Paulescu, apoi într-o formă mai pură de către Banting și Best, iar sub formă pură cristalizată de către Abbel (1926).



Legătura dintre cele două catene, redată mai sus, se face prin intermediul a două punți disulfurice, realizate între moleculele de cisteină (Cys_7) al catenelor respective și (Cys_{20}) și (Cys_{19}) din catena A, respectiv B.

Sinteza insulinei a fost realizată în 1963 de către Katsoyannis (57); în organism se găsește combinată coordinativ cu ionul Zn^{2+}, prin intermediul grupărilor imidazolice.

Insulina zinc se prezintă sub formă de pulbere albă, amorfă sau cristalizată.

Insulina-zinc amorfă este ușor absorbită și are o durată de acțiune relativ scurtă, în timp ce produsul cristalizat se absoarbe lent și are o durată de acțiune mai îndelungată, din care cauză este folosit la prepararea produselor retard.

---

(57) KATSOYANNIS și colab. — *J. Chem. Soc.*, 88, 164, 166 (1966).

Multe farmacopei, printre care farmacopeea S.U.A. (58) și cea britanică (59) descriu modul de preparare al suspensiilor de insulină-zinc amorfe și cristalizate sau chiar a unor produse intermediare. Așa de exemplu, în farmacopeea S.U.A. ed. XVII (58) este descrisă și prepararea unei suspensii de insulină-zinc care conține 7 p-complex insulină-zinc cristalizată și 3 p-complex insulină-zinc amorf, cu absorbție și durată de acțiune intermediară suspensiilor de insulină-zinc amorfă și cristalizată. Mărimea particulelor și forma cristalelor influențează deci absorbția produsului și prin urmare activitatea lui biologică.

---

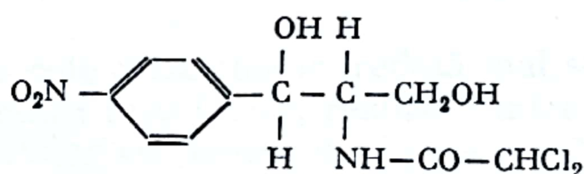
(58) The United States Pharmacopeia, ed. 17, p. 309—312 (1965).
(59) British Pharmaceutical Codex, the pharmaceutical Press, Ed. London (1968), p. 399 și 400.

7.

ACTIVITATEA BIOLOGICĂ DIFERITĂ A UNOR FORME POLIMORFE CRISTALIZATE

CLORAMFENICOLUL

Antibiotic cu spectru larg, descoperit de Burkholder în 1948 în culturile de Streptomyces venezuelae și sintetizat industrial, este, din punct de vedere chimic, D (-) treo-1-p-nitrofenil-2-dicloracetamido--1,3-propandiol.



Se prezintă sub formă de cristale fine, aciculare sau pulbere cristalină albă, ușor gălbuie, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubilă în apă (1 : 400) și sensibilă la lumină. Deoarece moleculele cloramfenicolului conțin doi atomi de carbon asimetrici adiacenți, prezintă patru forme izomere, două treo și două eritro dintre care numai izomerul d(-)treo este biologic activ.

Polimorfismul esterilor acizilor grași (palmitic, stearic) ai cloramfenicolului a atras atenția multor cercetători.

În 1967—1968 un amator de pești tropicali rari, care folosise, cu rezultate bune, cloromicetina firmei Park-Davis (U.S.A. — Detroit),

pentru a distruge bacteriile din tancurile cu pești, a înlocuit produsul cu altul mai ieftin, importat din Portugalia. El a observat că noul produs nu s-a dizolvat în tanc și era inactiv.

Sesizarea de mai sus, ca și alte reclamații privitoare la efectul terapeutic nesatisfăcător al unor suspensii de cloramfenicol, cercetate de Anderson (46), în cadrul Laboratorului Național pentru standarde biologice din Cambera (Australia), au arătat că preparatele inactive conțineau polimorful A, inactiv.

În 1960, Almirante (60) și col. au atras atenția pentru prima dată asupra a două forme polimorfe ale palmitatului și stearatului de cloramfenicol, cu p.t. diferite, dintre care numai una este eficace (tabela 6).

Tabela 6

Forme polimorfe ale palmitatului (stearatului) de cloramfenicol

Forma		p.t.; °C	
		Anderson	Almirante
Palmitat	α — activă	88—90	86—88
	β — inactivă	89—92	91—92
Stearat	α — activă	96—98	97—98
	β — inactivă	98—100	99—100

Menachemoff (61) a arătat influența structurii cristaline asupra vitezei de hidroliză, factor deosebit de important pentru absorbția în organism a antibioticului.

Dony și De Roeck (62) au urmărit absorbția in vivo pe iepuri a unor suspensii de palmitat de cloramfenicol cu cristale sub formă de plăci sau sub formă de ace sau bastonașe foarte fine și hidroliza enzimatică a acestora in vitro. Hidroliza cristalelor sub formă de plăci nu a fost observată sau a avut loc în foarte mică proporție chiar după 4 ore, în timp ce cristalele mici au fost ușor hidrolizate.

Braeckman și col. (63) au studiat microscopic și microbiologic mai multe suspensii cu palmitat de cloramfenicol de diferite proveniențe și

---

(60) L. ALMIRANTE, I. de CARNERI, G. COPPI — *Il Farmaco*, ed. pr. 15, 471 (1960).
(61) E. MENACHEMOFF, Havokeach Haivri, 10, 300 (1964).
(62) J. DONY, A. de ROECK — *J. Pharm. Belg.*, 20, 475 (1965).
(63) P. BRAECKMAN, R. van SEVEREN, J. DONY, A. de ROECK — *Pharmazie*, 21, 757 (1966).

a arătat că produsul amorf sau cristalizat sub formă de ace mici, care nu pot fi măsurate și prezintă mișcări browniene, sînt hidrolizate aproape 100% și este bine absorbit de către iepuri. Preparatele cristalizate sub formă de plăcuțe de dimensiuni de circa 5 μ sînt hidrolizate numai în proporție de 45%, iar plăcuțele cu dimensiuni de peste 10 μ nu hidrolizează, iar absorbția lor este foarte slabă sau nulă. Autorii citați au descris modul de preparare a unei suspensii de palmitat de cloramfenicol cu bună absorbție în organism.

Moës (64) a arătat buna absorbție la om a palmitatului de cloramfenicol precipitat după indicațiile lui Braeckman și colab. (63).

Glazko și colab. (65) a arătat că resorbția esterilor de cloramfenicol este direct proporțională cu viteza lor de hidroliză în mediu alcalin; hidroliza acestora este în funcție atît de natura lor chimică cît și de suprafața specifică a particulelor.

Gradul de resorbție al cloramfenicolului palmitat, administrat sub formă de suspensii, este cu atît mai mare cu cît mărimea particulelor sale este mai mică (66).

Maruyama și colab. (67), Tamura și colab. (68) studiind polimorfismul palmitatului de cloramfenicol cu ajutorul spectroscopiei IR și a difractometriei cu raze X, au arătat existența a două forme polimorfe cristaline α și β, biologic active și a unei forme amorfe inactive, identică cu forma α.

Aguiar și colab. (69), reluînd cercetările lui Maruyama și Tamura au identificat trei forme cristaline polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol, pe care le-a notat cu A, B și C.

Modificația polimorfă β sau α este metastabilă și se obține prin dizolvarea la cald a palmitatului de cloramfenicol în alcool absolut (10 g în 200 ml); soluția răcită, la temperatura camerei, se introduce, sub agitare, în 2000 ml apă, cînd se depun microcristale de 0,5—1 μ sub formă de ace foarte fine (fig. 3).

Modificația polimorfă A sau β, este stabilă și se obține prin solvirea la cald în cloroform (10 g în 20 ml) și cristalizare spontană. Formează cristale mult mai mari de 10—300 μ (fig. 4).

---

(64) A. MOËS — *Pharm Acta Helv.*, 43, 290 (1968).
(65) A. J. GLAZKO, W. A. DILL, A. KAZENKO, L. M. WOLF, H. F. CORNES — *Antibiot. and Chemother.*, 8, 516 (1958).
(66) VAN ZEBEN, D. J. BOSTMEYER — *Med. T. Genevesk.*, 160, 1583 (1962).
(67) M. MARUYAMA, N. HAJASHI, M. KISHI — *J. Pharm. Sci.*, 58, 8, 914 (1969).
(68) G. TAMURA, H. KUWANO — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 81, 755 (1961).
(69) A. J. AGUIAR, J. KREJR, A. W. KINKEL, J. C. SAMYN — *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).

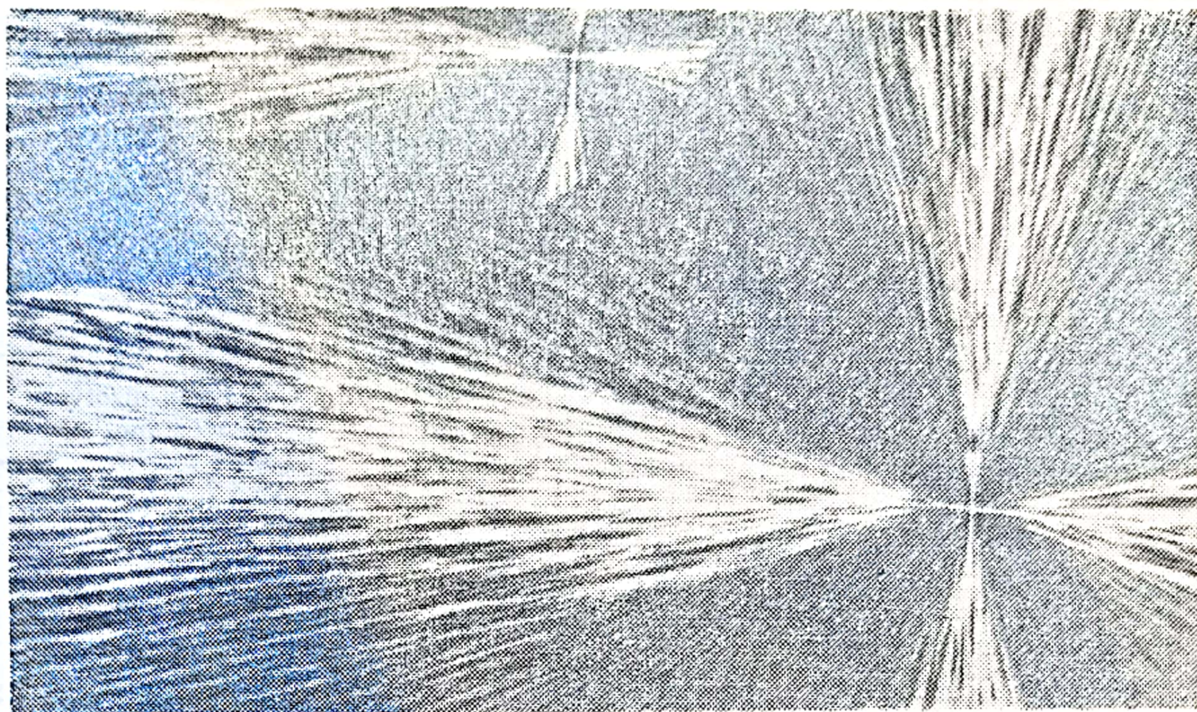


Fig. 3 — Palmitatul de cloramfenicol forma B sau α.

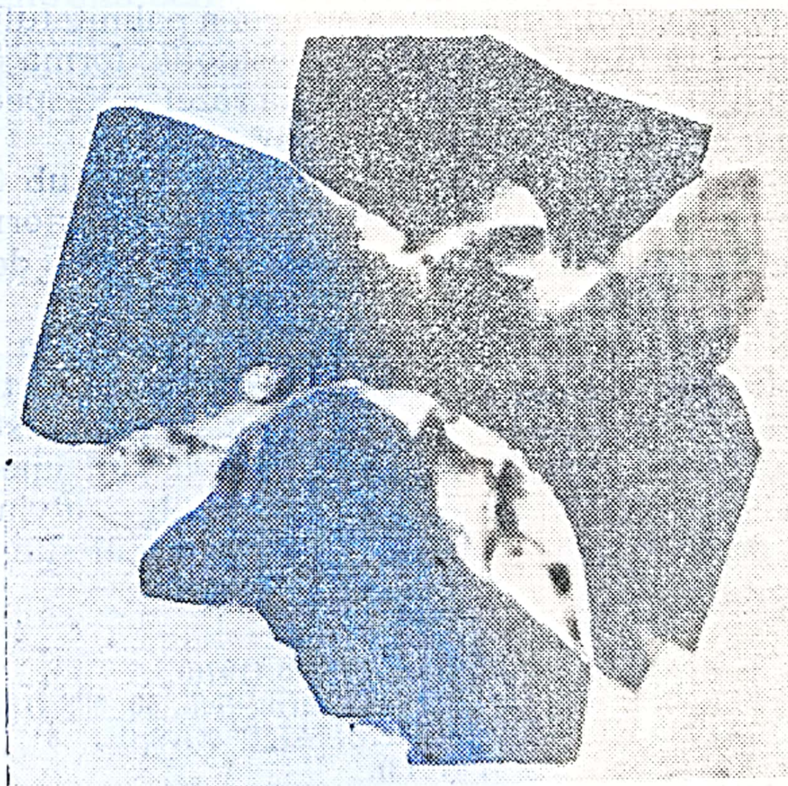


Fig. 4 — Palmitatul de cloramfenicol forma A sau β.

Modificaţia polimorfă amorfă se obţine prin răcirea bruscă a unei soluţii de palmitat de cloramfenicol în metanol absolut cald (70a), sau prin încălzirea rapidă a palmitatului topit şi răcirea la —10° (70b).

Căldura de topire şi de dizolvare a modificaţiilor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol sînt trecute în tabela 7.

Tabela 7

Căldura de topire şi dizolvare a formelor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol

Forma polimorfă	Căldura de topire		Căldura de dizolvare Kcal/mol
	cal/g	Kcal/mol	
B sau α	18,45	10,4	15,4
A sau β	27,25	15,3	21,8
C	19,61	11,0	17,2
amorfă	19,16	10,8	—

Utilizînd analiza termică diferenţială (DTA), Borka (70) a arătat existenţa a 3 forme polimorfe cristalizate ale palmitatului de cloramfenicol — forma A sau β, forma B sau α şi forma C cît şi o modificaţie amorfă şi a corelat activitatea biologică cu căldura lor de topire, care variază sensibil de la o formă la alta.

După Masatoshi şi col. (70c) forma amorfă a palmitatului de cloramfenicol este formată din două forme metastabile, forma δ şi sub — α, pe care le-a studiat utilizînd DSC, difracţia razelor X, spectroscopia IR şi microscopia încrucişată (Crossed Pollars).

Forma δ s-a obţinut prin răcirea foarte rapidă sub 0°C a palmitatului de cloramfenicol; la încălzire la 23° se transformă în forma sub — α; spectrul de difracţie la raze X se deosebeşte de al formelor cunoscute.

Forma sub — α s-a obţinut prin încălzirea la 23° a formei δ sau direct din topitură prin răcire rapidă. Între 40—75° se transformă în forma α sau β cu cedare de căldură. Forma sub — α este constituită din cristaliţi foarte mici ai formei α cu dimensiuni imediate de cele critice a nucleilor formei α. Cristaliţii formei sub — α via δ ar fi, după autorii citaţi, de 3 ori mai mici decît cei ai formei sub — α obţinuţi direct din topitură.

---

(70) L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 7, 1—6 (1970).
(70 a) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 58, 983 (1969).
(70 b) C. TAMURA, H. KUWANO, YAKUGAKU ZASSHI, 81, 755 (1961), din *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 9, 1857 (1973).
(70 c) MASATOSHI A., MIYAMOTO, TOMOAKI KIYOTAKI, NAO A. KISOH, TAKAYOSHI, MITSUNAGA, TADAO MEDA — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 9, 1857—1867 (1973).

Valorile termodinamice determinate de autori sînt:

$$\Delta H_{topire \rightarrow sub-\alpha} = -9{,}2 \pm 0{,}2 \text{ Kcal/mol},$$
$$\Delta H_{topire \rightarrow \delta} = -2{,}8 \pm 0{,}5 \text{ Kcal/mol},$$
$$\Delta H\ \delta \rightarrow sub\ \alpha = -2{,}2 \pm 0{,}7 \text{ Kcal/mol} \quad \text{și}$$
$$\Delta H_{sub\alpha \rightarrow \alpha} = -2{,}0 \pm 0{,}3 \quad \text{și}$$
$$\Delta H = -6{,}1 \pm 0{,}9 \text{ Kcal/mol (forma sub} - \alpha \text{ via forma } \delta).$$

Diferențele însemnate între $\Delta H_{sub\alpha \rightarrow \alpha}$ direct din topitură și prin intermediul formei δ este atribuită mărimii granulelor formei sub—α.

Urmărind comportarea unei dispersii suprarăcite a palmitatului de cloramfenicol în prezența unor agenți tensioactivi, după agitare și păstrare la 40°, autorii au observat o creștere bruscă a vîscozității după o oră, datorită formării cristalelor formei sub — α, care se transformă treptat în forma α sau β, bioactivă.

Spectrele IR ale formei sub — α și α sînt identice, iar spectrele de difracție la raze X indică pentru forma sub — α picuri foarte largi cu poziție similară formei α, dar cu intensități mult mai slabe.

Urmărind absorbția la om a unor amestecuri ale formelor A și B conținînd proporții crescînde ale formei B (25, 50, 75 și 100%) și determinînd concentrația cloramfenicolului în sînge și eliberarea sa prin urină, Aguiar și col. (71), au constatat că absorbția este influențată de tipul și concentrația polimorfului cristalin prezent; ea este proporțională cu concentrația polimorfului B, metastabil, a cărei concentrație sanguină este, după 2 ore, de zece ori mai mare decît a polimorfului A (fig. 5).

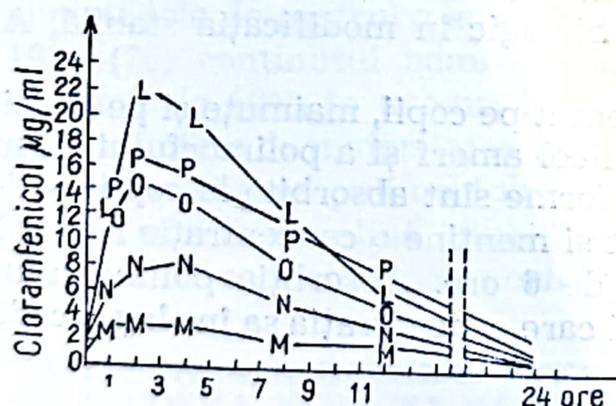


Fig. 5 — Concentrația în ser a unei suspensii de cloramfenicol A și B (Polimorf B în suspensie %). (După AGUIAR: M = 0%; N = 25%; O = 50%; P = 75%; L = 100%).

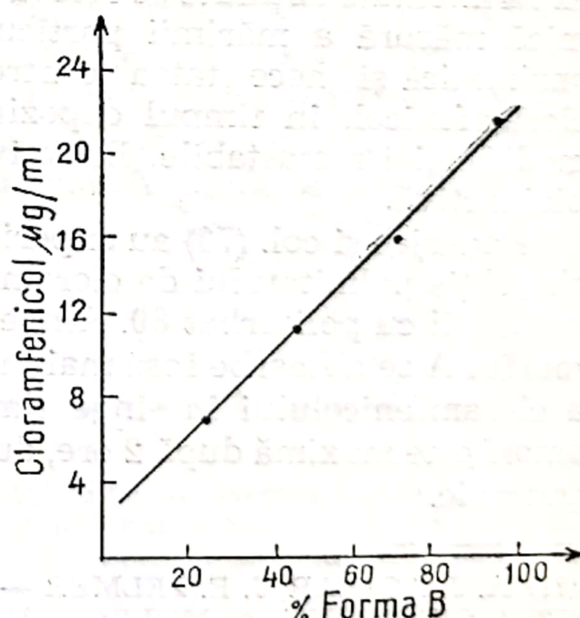


Fig. 5 a — Conținutul % al cloramfenicolului B în ser, după 2 ore de administrare.

În fig. 5 a este reprezentată relația dintre valoarea maximă a cloramfenicolului în serul sanguin, după 2 ore de la administrare și conținutul procentual în modificația polimorfă B sau α, metastabilă și activă.

Urmărind „in vitro" viteza de hidroliză a formelor polimorfe A și B, în suc pancreatic, a arătat că ea este practic nulă pentru forma polimorfă A și crește cu creșterea concentrației formei polimorfice B.

Transformarea formei metastabile B, activă biologic, în polimorful A, inactiv și stabil se amorsează la 77°, așa cum rezultă din măsurători dilatometrice (69) și este micșorată de prezența unor cantități mici de stearat de cloramfenicol.

Constantele termodinamice ale formelor polimorfe au fost calculate de către Aguiar și col. (71) din curbele lor de solubilitate într-un amestec de alcool terțiar și apă.

Inactivitatea formei A se datorește faptului că în intestin descompunerea sa enzimatică, cu ajutorul esterazei, în cloramfenicol alcool, absorbabil, nu are loc de loc sau se face foarte încet.

Activitatea biologică a formei B (α) este explicată din punct de vedere fizic prin configurația trans a catenei resturilor de acid gras.

Cruceanu și col. (72) au studiat relațiile existente între forma, dimensiunile particulelor, starea polimorfă și hidroliza enzimatică „in vitro" a unor sortimente diferite de palmitat de cloramfenicol, comparativ cu două sortimente de referință provenite de la firma Boehnnger-Mannheim („polimorf A" și „nonpolimorf A"). Din datele experimentale obținute se relevă importanța polimorfismului și în mai mică măsură a mărimii particulelor asupra dinamicii de hidroliză enzimatică și necesitatea controlului suspensiilor de palmitat de cloramfenicol, în timpul depozitării, pentru a decela transformarea modificației metastabile, B, activă biologic în modificația stabilă, A, bioinactivă.

Banerjee și col. (73) au experimentat pe copii, maimuțe și pe pisici, absorbția palmitatului de cloramfenicol amorf și a polimorfului A, în suspensii cu polisorbat 80. Ambele forme sînt absorbite la copii, polimorful A se absoarbe însă mai încet și menține o concentrație ridicată a cloramfenicolului în sînge timp de 6 ore. Absorbția polimorfului amorf este maximă după 2 ore, după care concentrația sa în sînge scade puternic.

---

(71) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 57, 983 (1968).
(72) I. CRUCEANU, A. MOLDOVAN, O. BARON — *Farmacia (Buc.)*, 18, 6, 321 (1970).
(73) S. BENERJEE, A. BANDYOPADHYAY, R. C. BHATTACHARJEE, A. K. MUKHERJEE, A. M. HALDER — *J. Pharm. Sci.*, 60, 153 (1971).

O suspensie de palmitat de cloramfenicol polimorf A, în prezența unei substanțe tensioactive este absorbit la copii, menținînd o concentrație sanguină timp îndelungat.

Polisorbatul 80 mărește absorbția ambelor forme la pisici, ea fiind superioară pentru polimorful amorf.

La maimuțe absorbția unei suspensii de palmitat de cloramfenicol este redusă.

După Borka și col. (74) modificația polimorfă activă B, prezintă o legătură de hidrogen intermoleculară între grupările OH a două molecule. Modificația polimorfă A, bioinactivă, prezintă o legătură de hidrogen mai puternică inter- sau intramoleculară cu o energie de 2,2 Kcal/mol. mai mare decît a modificației B sau α (70).

Același autor a arătat în 1968 (75) că la pulverizarea cloramfenicolului în vederea preparării probelor supuse determinării spectrului IR, înainte de presarea comprimatului de bromură de potasiu, în care s-a încorporat palmitatul de cloramfenicol, modificația polimorfă A (β), inactivă, se transformă în modificația polimorfă B (α), metastabilă și biologic activă. După un minut de evaporare aproximativ 90% din polimorful A, a trecut în forma B.

Această constatare a dus la modificarea în 1968 de către Farmacopeea nordică, a tehnicii de determinare a conținutului polimorfului A (β) în palmitatul de cloramfenicol.

Importanța terapeutică a palmitatului de cloramfenicol a dus la codificarea determinării lui cu ajutorul spectroscopiei în IR a formei A, inactive, ținînd seama de diferența spectrelor între 11 și 13 μ și măsurarea densității optice la minimile 11,3 și 12,65 μ și la maximele 11,65 și 11,86 μ. Un amendament la regulamentul privitor la testele și metodele de control a antibioticelor din U.S.A., delimitează încă din 1965 (76) conținutul admisibil al polimorfului A la o concentrație maximă de 10% în produsele farmaceutice. Aceleași cerințe au fost apoi adoptate de majoritatea farmacopeilor (77, 78).

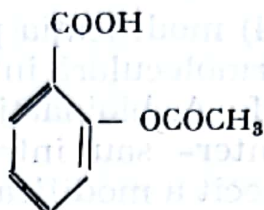
Determinarea polimorfului A al palmitatului de cloramfenicol se face în ulei de vaselină (nuyol) sau KBr, fără triturare, pentru a evita transformarea formei polimorfe metastabile în cea stabilă (79).

---

(74) L. BORKA, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, 5, 525 (1968).
(75) L. BORKA, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, 5, 271 (1968).
(76) U.S.A., Food and Drug Administration, Federal register, june 8, 1965, 30 F.R. 8488.
(77) Pharmacopea Nordica, 1963, Addendum 1967, p. 751.
(78) British Pharmaceutical Codex (1968), The pharmaceutical Press. Ed. London, p. 399 și 400.
(79) L. COCLERS — *Acta Pharm. Jug.*, 17, 141 (1967).

ACIDUL ACETILOSALICILIC

Acidul acetilosalicilic (AAS), sintetizat încă din 1898 de către F. Hoffman (80) şi introdus în terapeutică sub denumirea de *aspirină*, de către firma Bayer în 1899, este oficinal în toate farmacopeile şi constituie preparatul de automedicaţie cel mai utilizat în lume.



Se prezintă în cristale aciculare, incolore, sau pulbere cristalină, fără miros sau cu slab miros de acid acetic, gust slab acid, greu solubilă în apă (1 : 300), solubilă în 5 p. alcool şi 20 p. eter, 17 p. cloroform, cu p.t. 134—137°C. Are o acţiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare şi antireumatismală (81).

Michell şi colab. (82) au arătat încă din 1967 că probele comerciale de aspirină prezintă solubilităţi diferite.

În 1968 Tawashi (83) a observat, pentru prima dată, existenţa a două forme polimorfe de aspirină: o formă stabilă (I), cu p.t. 143°, obţinută prin cristalizare din alcool de 95° şi o formă II, mai puţin stabilă, cu p.t. 123—124°, obţinută prin recristalizare sub formă de sferuliţi din n-hexan. În soluţie modificaţia polimorfă II instabilă termodinamic se transformă în modificaţia I, stabilă; sub influenţa ultrasunetelor această transformare are loc în cîteva minute.

Modificaţia polimorfă II are o solubilitate superioară modificaţiei I; viteza de dizolvare, determinată pe un monocristal, variază după diferite axe în cristal.

Administrată intern, forma polimorfă II a aspirinei produce o concentraţie de două ori mai mare în plasmă.

Diferenţele dintre cele două modificaţii polimorfe ale aspirinei se menţin şi în soluţie de dimetilformamidă, aşa cum au arătat în 1971, Kildsig şi col. (87).

---

(80) Manicke et Grigel, 17 (1927).
(81) I. GRECU, L. ENESCU — Ghidul farmacistului practician, Ed. medicală, (1967), p. 24, 170.
(82) A. G. MICHELL, B. L. MILARE, D. J. SEVILLE — *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 534 (1971).
(83) R. TAWASHI — *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 701 (1969); *Science*, N. Y. 160, 76 (1968).

Relaţia termodinamică dintre cele două forme polimorfe ale aspirinei a fost studiată de către Tawashi (83) cu ajutorul analizei termogravimetrice (TGA) şi al analizei termodiferenţiale (TDA), utilizînd probe de 10 mg aspirină, cu regim de încălzire 4°/min şi material de referinţă Al_2O_3. Din figura 6 se observă o comportare diferită a celor două modificaţii polimorfe. Prin compararea suprafeţei şi formei picului curbei DTA a celor două forme cu cea a acidului benzoic, studiat în aceleaşi condiţii, s-a calculat căldura lor de topire, care este de 29,1 cal/g pentru forma I şi 36,9 cal/g pentru forma II.

Determinînd concentraţia sanguină a salicilatului de sodiu, cu ajutorul metodei Trinder (1962), după ingerarea orală a 600 mg a celor două forme polimorfe de aspirină şi reprezentînd grafic pe curbe concentraţie-timp, rezultatele obţinute, ca în fig. 7, Tawashi (83) a observat că în aceeaşi perioadă de timp, concentraţia în salicilat a formei polimorfe II a aspirinei, creşte peste 70% comparativ cu forma I. Datele obţinute corespund cu prevederile bazate pe solubilitate şi cu diferenţele găsite prin analiza termică.

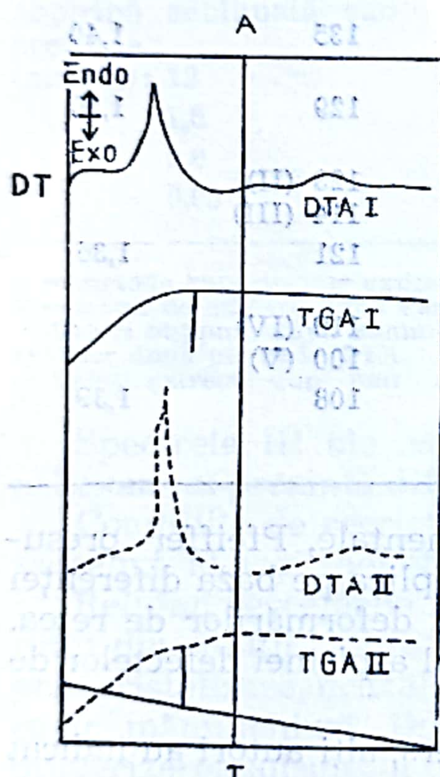


Fig. 6 — Curbele DTA şi TGA ale aspirinei I şi II (după TAWASHI, 83)

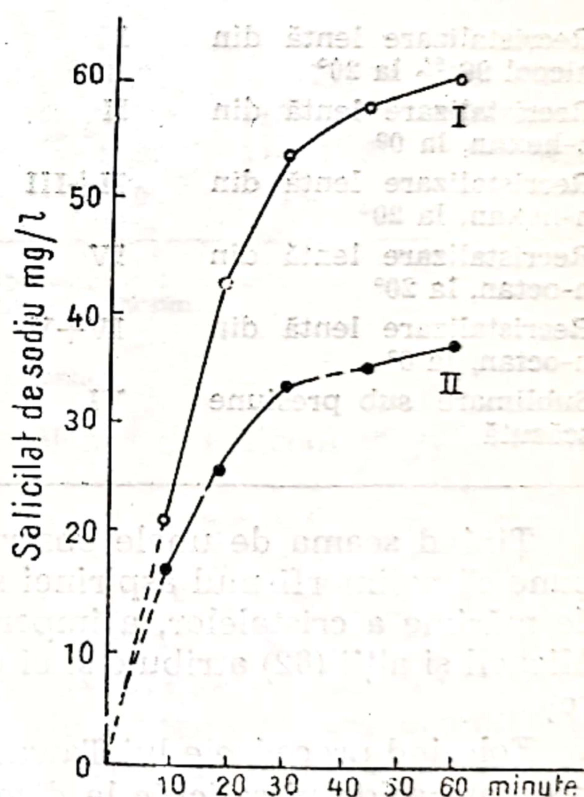


Fig. 7 — Concentraţia serică de salicilat de sodiu, după administrare orală de AAS I şi II (după TAWASHI, 83)

Summers și col. (84) utilizînd calorimetria diferențială, determinarea p.t. și a densității cristalelor, au descris 6 forme polimorfe ale acidului acetilosalicilic, obținute prin cristalizare din diferiți solvenți organici sau sublimare în anumite condiții; ele diferă între ele prin unele constante fizice, așa cum se poate urmări în tabela 8, cît și prin mici deosebiri în spectrele lor de difracție la raze X, dovadă a existenței polimorfismului după Pfeiffer (1971).

Tabela 8

Forme polimorfe ale AAS după Summers (84)

Condiții de obținere	Forme polimorfe	p.t. °C		Densitate g/ml la 20°
		°C*	DSC	
Recristalizare lentă din alcool 96 % la 20°	I	133	135	1,40
Recristalizare lentă din n-hexan, la 0°	II	128	129	1,50
Recristalizare lentă din n-hexan, la 20°	II+III	124 (II) 115 (III)	123 (II) 114 (III)	
Recristalizare lentă din n-octan, la 20°	IV	123	121	1,36
Recristalizare lentă din n-octan, la 0°	IV+V	118 (IV) 100 (V)	119 (IV) 100 (V)	
Sublimare sub presiune scăzută	VI	110	108	1,39

Ținînd seama de unele observații experimentale, Pfeiffer presupune că polimorfismul aspirinei s-ar putea explica pe baza diferenței de mărime a cristalelor, a imperfecțiunilor și deformărilor de rețea. Michell și alții (82) atribuie și ei polimorfismul aspirinei defectelor de rețea.

Folosind procedeele lui Tawashi și Summers, alți autori au indicat prezența acidului salicilic la dizolvarea aspirinei în solvenți neapoși. Astfel prin recristalizarea aspirinei din alcool 96% sau dintr-o soluție saturată la 68° în n-hexan, cît și prin sublimare sub presiune, Mulley și col. (85) au indicat prezența acidului salicilic în cantitățile menționate în tabela 9.

---

(84) M. P. SUMMERS, J. E. CARLESS, R. P. EHEVER — *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 8, 615 (1970).

*) Microscop pentru determinarea p.t. (Hotstage microscop).

(85) B. A. MULLEY, R. M. RYE, P. SHAW — *J. Pharm. Pharmac.*, 23, 902 (1971).

Tabela 9

Prezența AS în AAS după Mulley (85)

Condiții de obținere	Acid salicilic %		p.t. °C	
	A	B	DTA	DSC*
Recristalizare din alcool 96% la 20°	0,10	0,05	141	135
Recristalizare din soluție saturată la 68° în n-hexan*				
după 14 ore la 20° (+)	0,4—1,4	0,4—1,0	135,3—138,6	—
după 14 ore la 0° (+)	0,5—2,4	0,5—2,3	134,0—138,6	—
Recristalizare lentă din n-hexan, la 20° (+)	0,5—1,0	0,8—1,0	126—132	123; 114
Recristalizare lentă din n-hexan, la 0° (+)	0,4—2,0	0,4—2,1	128—136	129
Aspirină sublimată sub presiune :				
(mmHg): 12	60,0	65,0	115	Aspirină
1,6	23,9	24,3	115; 127**	sublimată
0,8	17,7	16,9	114; 130**	în vid
0,05	1,3	2,0	136,6	p.t. 108°

A = metoda raporturilor extincțiilor în alcool absolut.
B = testul de culoare după Farmacopeea Britanică, la 530 nm.
* Valori obținute după Summers.
** Apar două picuri în DTA.
+ Valori extreme după patru recristalizări din n-hexan.

Spectrele IR ale aspirinei recristalizate din alcool 96% sau din n-hexan nu prezintă diferențe.

Condițiile de recristalizare joacă un rol important în ceea ce privește p.t. al aspirinei obținute și a conținutului de acid salicilic.

Reluînd cercetările lui Tawashi (1968), C. Schwartzman (86) a obținut din soluții saturate de aspirină (Merck — U.S.P.) în alcool 96% prin cristalizare, cristale mari cu p.t. 139—142°, care tind să se unească în mănunchiuri. După uscare la vid la temperatura ordinară și pulverizare, substanța obținută are p.t. 126—127°. În mod analog s-a recristalizat aspirina, sub formă de ace sau lame subțiri, cu p.t. 127—133° din n-hexan.

Proprietățile optice și spectrale ale celor două sorturi de aspirină sînt identice. Astfel indicii de refracție au valorile: α—1,505, β—1,645 și γ—1,655, iar spectrele IR și spectrele de difracție a razelor X, nu prezintă diferențieri și confirmă astfel rezultatele lui Mitchell și col. din 1971.

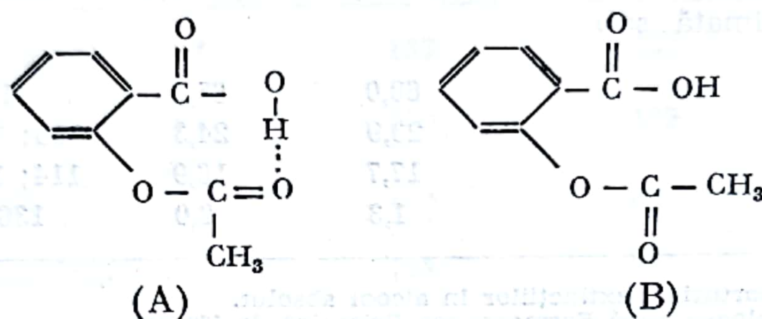
---

(86) G. SCHWARTZMAN — *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 169 (1972).

Kildsig și colab. (87) au determinat pK_a aparent al formelor polimorfe I și II ale aspirinei, în soluție de dimetilformamidă, folosind hidroxidul de tetrabutilamoniu în amestec de metanol-benzen, ca titrant.

Modificația polimorfă I (p.t. 140—142°) a fost obținută prin cristalizare la temperatura ordinară a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în alcool 95%. Polimorful II (p.t. 121,5—124°) a fost preparat prin cristalizare a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în n-hexan, la temperatura ordinară.

Valorile diferite ale pK_a, 8,99 pentru polimorful I și 9,19 pentru polimorful II, sînt atribuite de autori unor diferențe în legăturile de hidrogen intra- și intermoleculare existente în soluția celor doi polimorfi, reprezentați prin structurile A și B.



Ținînd seama de punctele de vedere contradictorii expuse, după care :

— aspirina se întîlnește sub o singură formă cristalină, deci nu formează modificații polimorfe ;

— aspirina formează cel puțin două forme polimorfe dintre care forma II, sub formă de sferuliți, este metastabilă cu p.t. 124—125° și se transformă în forma I, stabilă, cu p.t. 143°C ;

— cristalele sub formă de sferuliți ale modificației polimorfe II a aspirinei, s-ar forma pe suprafața cristalelor formei stabile. Borka și col. (88) au efectuat un studiu complex asupra polimorfismului aspirinei, utilizînd ca metodă de cercetare spectroscopia UV și IR.

Din datele experimentale obținute au ajuns la următoarele concluzii :

1) În urma unor procese termice ca topirea și solidificarea, aspirina nu mai este pură, ci conține în mod inevitabil acid salicilic, fapt deosebit de important care trebuie reținut, atunci cînd se studiază

---

(87) D. O. KILDSIG, R. DENBO, G. E. PECK — *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 5, 374 (1971).
(88) L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 9, 115 (1972).

cristalizarea ei din topitură. Conţinutul în acid salicilic la încălzirea acidului acetilosalicilic în tuburi capilare deschise sau închise, creşte pînă la 8%.

Punctul de topire al aspirinei depinde de viteza de încălzire şi de temperatura iniţială (fig. 8).

2) Cantităţi diferite de acid salicilic în acidul acetilosalicilic micşorează punctul de topire al acestuia spre un p.t. eutectic de 115—116°; amestecul eutectic conţine aproximativ 40% acid salicilic şi 60% acid acetilosalicilic (fig. 9).

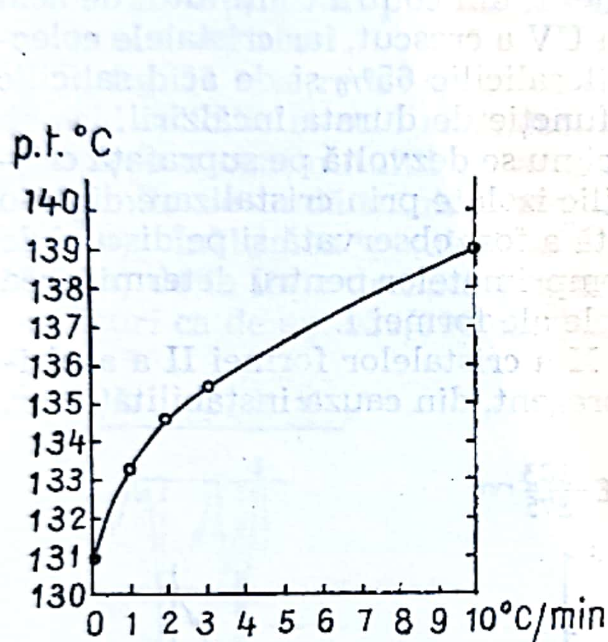


Fig. 8 — Creşterea p.t. a AAS în funcţie de temperatura de încălzire; temperatura iniţială: 130°C.

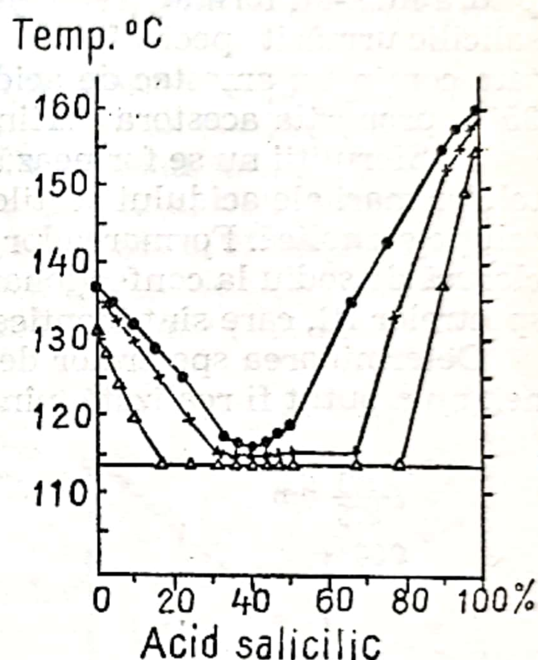


Fig. 9 — Diagrama de fază a unui amestec binar AAS—AS, O—O şi △ — △ limita superioară şi inferioară a p.t.; x — x p.t. (după BORKA, 88).

3) Acidul acetilosalicilic recristalizat, după diferite metode, conţine pînă la 2,4% acid salicilic. Acest conţinut micşorează p.t. al acidului acetilosalicilic cu 1—2°C.

Prezenţa sferuliţilor şi acelor mici cu p.t. reproductibil de 124—125°C, constituie un indiciu deosebit de însemnat al existenţei unei alte forme polimorfe a aspirinei, forma II.

În cazul în care prin îmbătrînire sau prin metoda de recristalizare s-ar produce cantităţi diferite, dar mici de acid salicilic, numai un con-

ţinut de 17 sau 72% acid salicilic ar putea produce un punct de topire de 124—125°.

4) Sferuliţii obţinuţi de către Borka din soluţii proaspete, filtrate şi saturate de aspirină, se topesc la 124—126° prin încălzire rapidă pînă la 126° şi menţinerea acestei temperaturi timp de 20—30 secunde.

Spectrul lor în UV nu se deosebeşte de cel al aspirinei pure.

Deoarece conţinutul în acid salicilic al soluţiei din care s-au separat sferuliţii a fost sub limita de detectare, Borka (88), presupune că nu impurităţile de acid salicilic ar micşora p.t. al formei I a aspirinei, de la 143° la 124°C, ci prezenţa unei alte forme polimorfe, forma II.

Prin topirea sferuliţilor şi menţinerea temperaturii la 125°, din topitură nu s-au format cristalele formei I; din contră conţinutul de acid salicilic urmărit spectrofotometric în UV a crescut, iar cristalele colectate conţin un amestec de acid acetilosalicilic 65% şi de acid salicilic 35%, proporţia acestora variind în funcţie de durata încălzirii.

5) Sferuliţii nu se formează şi nici nu se dezvoltă pe suprafaţa cristalelor mari ale acidului acetilosalicilic izolate prin cristalizare dintr-o soluţie etanolică. Formarea lor directă a fost observată şi pe discuri de clorură de sodiu la confecţionarea comprimatelor pentru determinarea spectrelor IR, care sînt identice cu cele ale formei I.

Determinarea spectrelor de raze X a cristalelor formei II a aspirinei, nu a putut fi realizată, pînă în prezent, din cauza instabilităţii lor.

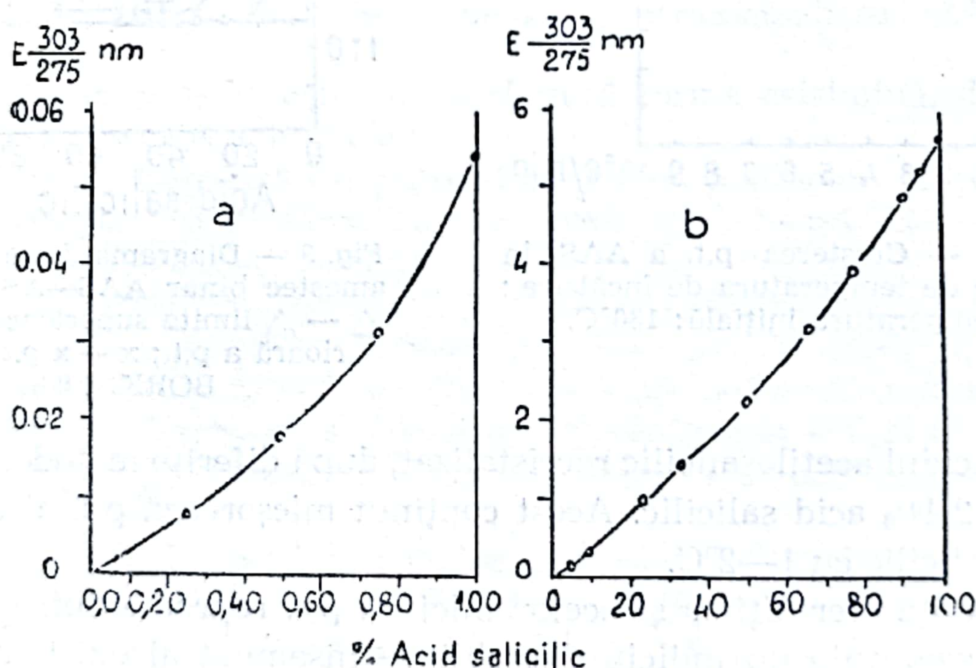


Fig. 10 — Valoarea extincţiilor în UV a unor amestecuri de AAS şi AS măsurate la 303 şi 275 nm în alcool anhidru — (a) conţinut scăzut de AS; (b) conţinut ridicat de AS în AAS (după L. BORKA, 88).

6) Spectroscopia UV constituie o metodă deosebit de adecvată pentru decelarea ușoară a unui conținut pînă la 0,1% acid salicilic în acidul acetilosalicilic.

Raportul extincțiilor în UV a unor amestecuri de acid acetilosalicilic și acid salicilic determinate în alcool absolut la 303 și 275 nm este indicat în fig. 10.

Spectroscopia IR este mai puțin sensibilă și nu poate decela decît un conținut egal sau mai mare de 5% de acid salicilic în acid acetilosalicilic.

Diferențele mici, observate în diferite forme polimorfe de aspirină, s-ar datora, după Borka (88), unor procente mici de acid salicilic. De altfel nu s-a publicat pînă în prezent nici un spectru IR al formei polimorfe II a aspirinei.

În fig. 11 este redat spectrul IR al unui amestec 50/50% în grame, de acid salicilic și acid acetilosalicilic în regiunea 9—16 μ. Metoda de apreciere a conținutului de acid salicilic se poate urmări în fig. 12. Lungimile de undă minime sînt cele de la 982 și 720 cm^{-1} (10,19 și 13,91 μ). Înălțimea picului se măsoară la 980 și 760 cm^{-1} (10,86 și 13,16 μ) de la linia dreaptă trasată între minime. Se pot folosi și alte raporturi ca de ex. 920/890 cm^{-1} sau 1760/1670 cm^{-1} (fig. 11).

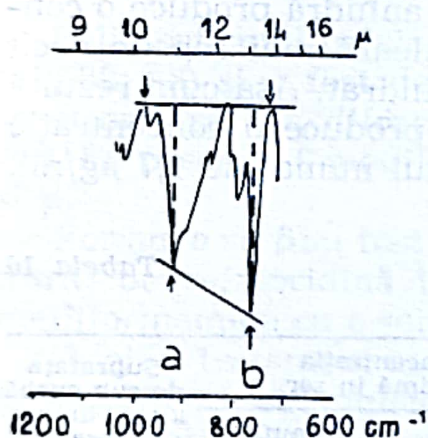


Fig. 11 — Spectrul IR al unui amestec 50/50% acid acetilsalicilic și acid salicilic în regiunea 9—16 μ (după BORKA, 88).

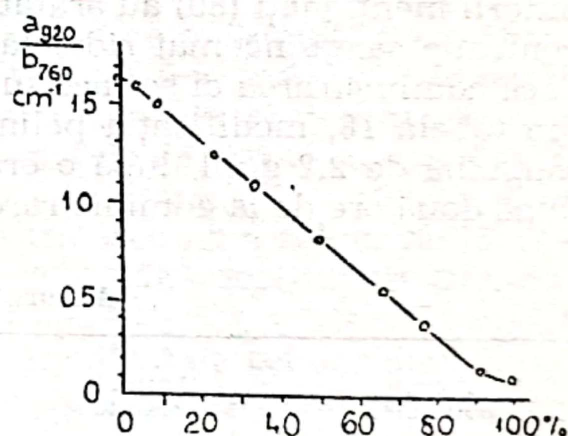
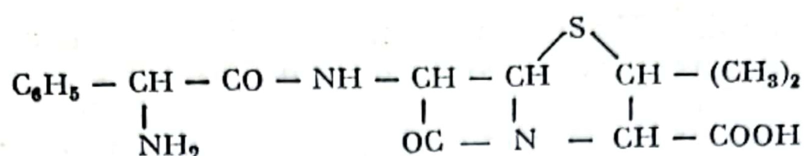


Fig. 12 — Raportul benzilor de la 920 (a) în 760 cm^{-1} (b) pentru un amestec de acid acetilsalicilic și acid salicilic (după BORKA, 88).

AMPICILINA

D-alfa-aminobenzilpenicilina sau ampicilina, penicilină semisintetică cu spectru larg antibacterian, și cu caracter amfoter, se prezintă sub formă de pulbere microcristalină, albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă (1 : 170), insolubilă în alcool, acetonă, eter, cloroform.



A fost izolată sub formă anhidră și sub formă de trihidrat. Studiind solubilitatea ampicilinei între 7,5—50°, Poole și col. (89) au constatat următoarele :

— la 42°C, punctul de tranziție al celor două forme, ele prezintă aceeași solubilitate ;

— sub 42°C, forma anhidră este mai solubilă decît trihidratul, iar la 50° trihidratul are o solubilitate superioară ;

— la 37° solubilitatea formei anhidre este cu 20% mai mare decît cea a trihidratului (10,038 respectiv 7,558 mg/ml).

Măsurînd *in vivo* T_{50}, adică timpul necesar pentru ca 50% din ampicilina anhidră și trihidratată, marcată, să treacă în soluție, ei au constatat că T_{50} este de 7,5 minute pentru forma anhidră și de 45 minute pentru trihidrat.

Studiind relația dintre solubilitate, absorbție și activitatea farmacologică a ampicilinei anhidre și trihidratate, *in vitro* și *in vivo*, administrată oral la cîini și la oameni, sub formă de capsule de 250 mg, autorii menționați (89) au arătat că ampicilina anhidră produce o concentrație sanguină mai ridicată, care se instalează mai repede decît dacă administrarea ei se face sub formă de trihidrat. Așa cum rezultă din tabela 10, modificația polimorfă anhidră produce o concentrație sanguină de 2,2 g/ml după o oră, iar trihidratul numai de 1,7 μg/ml, după două ore de la administrare.

Tabela 10

Absorbția ampicilinei

Forma polimorfă	Animale testate	Concentrația maximă în ser		Suprafața de sub curbă μg/ml timp (ore)
		μg/ml	minute	
anhidră	cîine	20,6	45	36,6
trihidrat	cîine	11,0	90	22,8
anhidră	om	2,2	60	6,9
trihidrat	om	1,7	120	5,7

În tabela 11 se indică zonele stabilite pe baza curbelor de nivel — ser sanguin/timp — observate la studii pe om (3).

---

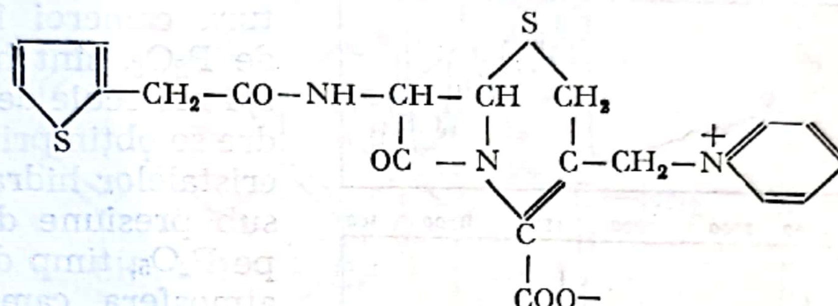
(89) J. W. POOLE, G. OWEN, J. SILVERIO, J. N. FREYHOF, S. B. ROSENMAN — *Current Therap. Res.*, 10, 292 (1968).

Tabela 11

Formă de administrare	Ampicilină	Suprafață cm^2	Raport ampicilină anhidră: trihidrat
Suspensie	Anhidră	143,5	
	Trihidrat	119,0	1,21
Capsule	Anhidră	127,8	1,17
	Trihidrat	109,0	

CEFALORIDINA

Cefaloridina este o cefalosporină de semisinteză, analogă cefalotinei, cu un spectru larg de activitate asupra germenilor gram-pozitivi și gram-negativi; activă față de stafilococii producători de penicilinază.



Polimorfismul cefaloridinei a fost studiat de mai mulți cercetători (91, 92, 93) și a fost descris de către Chapman și col. (90), folosind spectrometria IR, difracția cu raze X și rezonanța protonică magnetică. Ea prezintă 6 modificații polimorfe notate de autori cu α, β, δ, ε, ξ și μ.

Forma α și β au fost preparate prin tratarea unei soluții de hidronitrat de cefaloridină în NN-dimetilacetamidă respectiv în NN-dimetilformamidă cu o soluție de trietilamină.

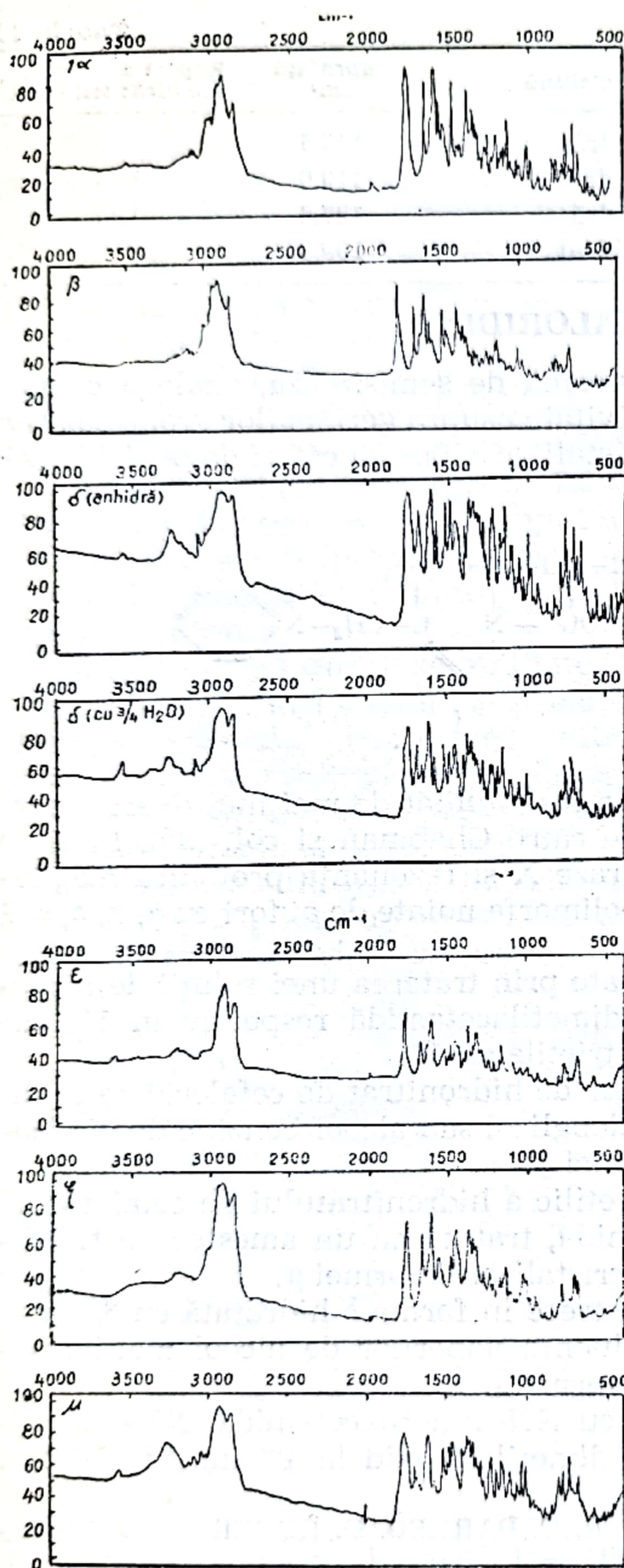
Același tratament al soluțiilor de hidronitrat de cefaloridină în dimetilsulfoxid, etilenglicol, dietilenglicol sau alcool benzilic duc la izolarea solvaților respectivi ai formei ξ.

Recristalizarea din alcool metilic a hidronitratului de cefaloridină în soluție de NN-dimetilacetamidă, tratată cu un amestec de trietilamină și alcool metilic, duce la cristalizarea formei μ.

În aerul atmosferic forma μ trece în forma δ hidratată cu 3/4 molecule de apă; aceasta sub influența vaporilor de alcool metilic anhidric se transformă din nou în forma μ.

Forma polimorfă μ tratată cu NN-dimetilacetamidă, NN-dimetilformamidă, vapori de apă sau dimetilsulfoxid la 4° timp de 16 ore,

(90) J. H. CHAPMAN, J. E. PAGE, A. C. PARKER, D. ROGERS, C. J. SHARPAND, SUSAN E. STANIFORTH — *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 6, 418 (1968).



trece în formele α, β, δ respectiv ξ; aceste forme polimorfe sub influența metanolului sau a vaporilor de metanol se transformă din nou în formă polimorfă μ.

Forma δ se obține din forma α a cefaloridinei prin dizolvare în apă și cristalizare la temperatura camerei; cristalele spălate cu puțină apă și acetonă, uscate sub vid la temperatura camerei în prezență de P_2O_5, sînt hidratate cu 3/4 molecule de apă. Anhidre se obțin prin încălzirea cristalelor hidratate la 40° sub presiune de 0,01 mm pe P_2O_5, timp de 6 zile. În atmosfera camerei aceste cristale trec reversibil în cele hidratate cu 3/6 molecule de apă. Din cristalele formei δ a cefaloridinei recristalizate din apă grea, spălare cu acetonă și uscare sub presiune redusă se obține forma δ deuterată.

Forma ε a cefaloridinei se obține din forma μ prin uscare în vid timp de 60 ore la temperatura camerei.

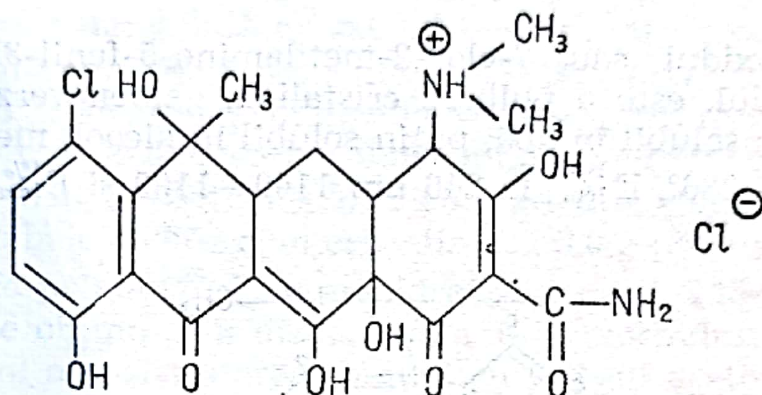
Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) indică că cefaloridi-

Fig. 13 — Spectrul IR al formelor polimorfe ale cefaloridinei (după J. H. CHAPMAN și col., 90).

na μ conţine o moleculă de metanol, forma ξ o moleculă de dimetilsulfoxid, etilenglicol sau dietilenglicol în funcţie de natura solventului folosit la preparare, iar formele α, β, δ şi ε cîte 0,1 moli solvent (90).

Spectrele IR ale celor şase forme polimorfe ale cefaloridinei se deosebesc simţitor între ele, aşa cum rezultă din fig. 13.

CLORHIDRAT DE CLORTETRACICLINĂ (CTC — HCl)



Pulbere microcristalină galbenă, cu miros slab şi gust amar. Este solubilă în 100 p. apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în eter, cloroform şi acetonă.

Polimorfismul clorhidratului de clortetraciclină (CTC—HCl), care prezintă o modificaţie α prismatică şi una β aciculară, a fost studiat cu ajutorul spectrometriei IR şi difracţia cu raze X de către Shozo Miyazaki şi colaboratori (93 a).

Forma α a fost obţinută prin recristalizarea CTC—HCl din apă şi este anhidră, iar forma β din metanol anhidru şi conţine aproximativ 3/4 mol. apă.

Prin uscare forma β pierde apă, fără a se putea obţine o formă total anhidră.

---

(91) J. L. MARTIN, W. H. C. SHAW, citat după J. H. CHAPMAN şi colab. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 6, 418 (1968).

(92) G. F. H. GREEN, J. E. PAGE, S. E. STANIFORTH — *J. Chem. Soc.*, 1595 (1965).

(93) J. L. SPENCER, F. Y. SIN, B. G. JACKSON, H. M. HIGGINS, E. H. FLYNN — *J. org. chem.*, 32, 500 (1967).

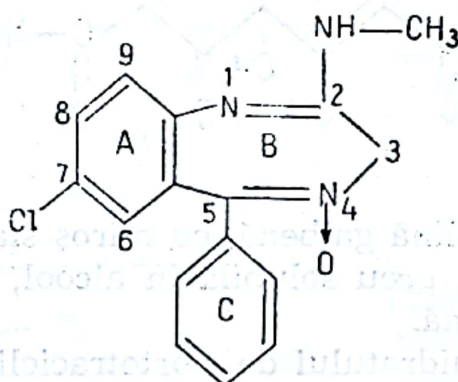
(93 a) SHOZO MIYAZAKI şi colab. — *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 22, 3, p. 638 (1974).

Viteza de dizolvare între 15°—37° este inițial mult crescută la forma β tinzînd spre un echilibru. În soluție apoasă forma β trece în forma α, transformare confirmată de spectrele IR și aspectul microscopic al cristalelor.

Administrate intraduodenal, forma β prezintă după 30′ o concentrație plasmatică maximă de 2,6 ori mai mare decît forma α, a cărei biodisponibilitate este inferioară.

CLORDIAZEPOXIDUL

Clordiazepoxidul sau 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidul, este o pulbere cristalină, galben-verzuie, cu gust amar, practic insolubil în apă, puțin solubil în alcool, metanol și acetonă ; p.t. 230—236°, $E^{1\%}_{1cm}$ la 246 nm 1100—1190 și $E^{1\%}_{1cm}$ la 308 nm, 315—340 (94).



Bortoletti și col. (95) au descris încă din 1967 două forme cristaline ale clorhidratului de clordiazepoxid pe care le-a studiat cu ajutorul difracției razelor X.

Forma A, stabilă, a fost obținută prin dizolvare la cald, a clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de 1 : 4 g/v și cristalizare din soluție la 40°, după 24 ore.

Forma B, nestabilă, a fost obținută prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de 1/3 g/v și răcirea bruscă a soluției.

Forma A prezintă absorbție maximă λ_{max} la 244 și la 311,5 nm, este nehigroscopic, umiditatea variază între 0,3—0,5 după 24 ore și n_α = 1,647 ; n_β = 1,760 și n_γ = 1,825).

---

(94) F.R., ed. VIII, Supliment (1968), p. 19, Ed. medicală (1968).
(95) B. BORTOLETTI, G. FRANCESCONI, T. PERLOTTO, M. VIGNOLO — *Il Farmaco*, Ed. pr., 22, 34 (1967).

Forma B prezintă absorbţie maximă λ_{max} la 244,5 şi 310 nm, este higroscopic, cu o umiditate %, care variază de la 1 la preparare, la 3,9% după 24 ore.

Simmons şi col. (96) au preparat, descris şi studiat cu ajutorul spectrofotometriei IR, a analizei termice, a RMN şi a cromatografiei în strat subţire (CSS), trei modificaţii cristalizate ale clorhidratului de clordiazepoxid, pe care le-au notat cu literele A, B şi C.

Modificaţia polimorfă A, se obţine prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid, 10 g în 50 ml metanol, sub agitare, concentrarea soluţiei prin încălzire la jumătate volum şi tratare, sub agitare, cu 20 ml acetonă. Este forma stabilă cu p.t. 218—220°, cu descompunere.

Modificaţia polimorfă B, este higroscopică, cu p.t. 218—220° şi sinterizare la 200°. Se obţine prin dizolvarea clorhidratului, 10 g în 50 ml metanol fierbinte; se adaugă la soluţia limpede 50 ml acetat de etil, se concentrează prin fierbere la două sferturi din volum şi se răceşte imediat într-o baie de apă cînd cristalizează 9,0 g polimorf B.

Modificaţia polimorfă C, monohidratată, cu p.t. 185—186°, cu descompunere, se obţine prin dizolvarea a 10 g clorhidrat de clordiazepoxid în 10 ml apă şi tratarea soluţiei cu 110 ml acetonă caldă. Prin răcire se separă, după 24 ore, 7,2 g monohidrat.

Spectrele RMN ale celor trei modificaţii polimorfe, în apă grea, sînt identice. Forma B conţine totuşi cantităţi diferite de apă (de la 0,5 la 1,4 H în funcţie de timpul de uscare al probei); în cazul monohidratului cantitatea corespunde teoretic la 2 H.

În ceea ce priveşte spectrele IR (fig. 14), se observă deplasări semnificative la cele trei modificaţii în regiunea spectrală — 1700 cm^{-1} la forma B, 1687 cm^{-1} la forma C şi 1670 cm^{-1} la forma A. Deplasări analoge au fost observate de către Cleverley şi Williams în studiul polimorfismului acizilor barbiturici, care sugerează o modificare însemnată în regiunea grupării carbonil, produsă de o rearanjare a moleculelor în reţea, însoţită de modificări în simetria moleculară. De altfel prin cercetări de RMN, în funcţie de temperatură s-au pus în evidenţă la derivaţi benzodiazepinici structuri caracteristice în formă de semibaie şi scaun (97, 98).

Prin uscare modificaţiile B şi C nu s-au putut transforma în forma A. Modificaţia B este considerată de autori ca un intermediar nestabil

---

(96) D. L. SIMMONS, R. J. RONZ, P. PICOTTE, S. SZABOLES — *Canad. J. of Pharm. Sci.*, 5, 2, 49—51 (1970).
(97) W. SADÉE — *Arch. Pharm.*, 302, 769 (1969).
(98) W. BLEY, P. MUHN, G. BENNDORF — *Arch. Pharm.*, 301, 444 (1968).

la formarea hidratului, deoarece se transformă în condiţii de umiditate relativă de 60% în modificaţia C, doar la îndepărtarea prin uscare a moleculei de apă.

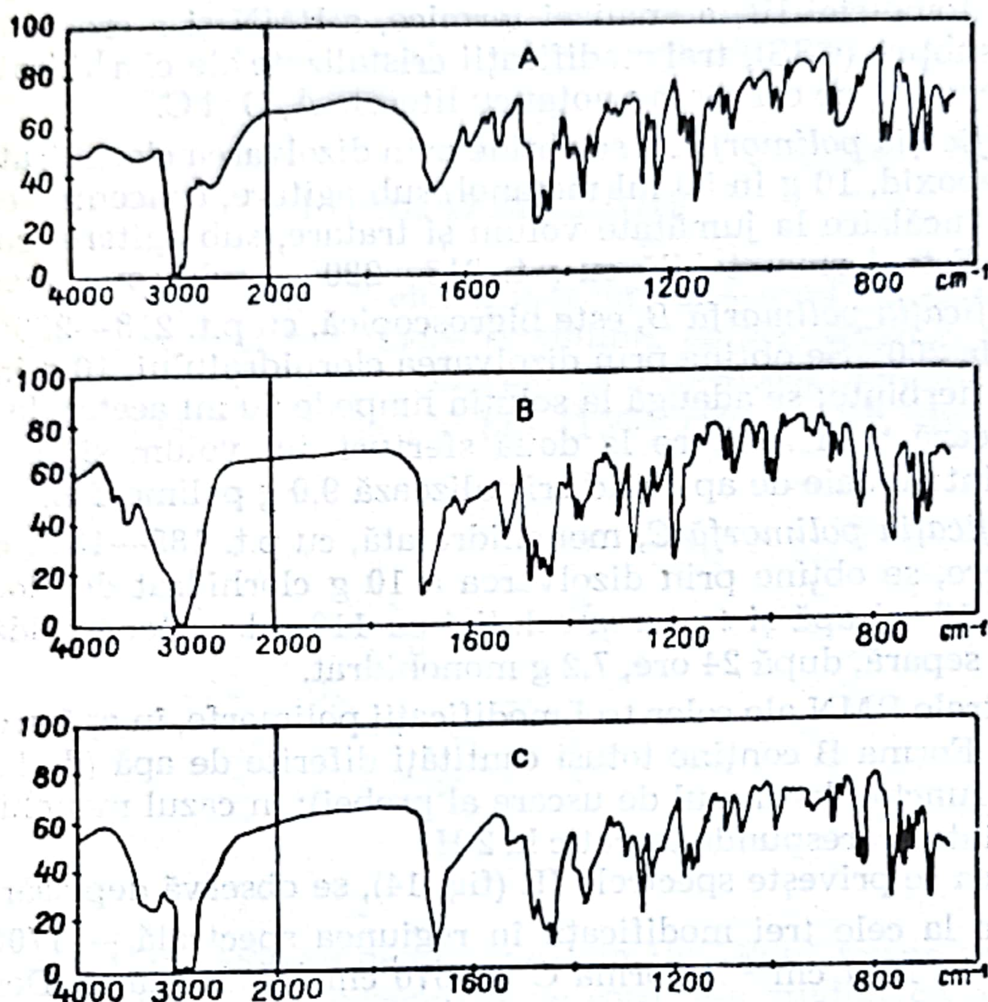


Fig. 14 — Spectrul IR al formelor polimorfe A, B şi C ale clorhidratului de clordiazepoxid (după D. L. SIMMONS şi colab., 96).

Modificaţia polimorfă C a clorhidratului de clordiazepoxid este mai higroscopică decît cea B şi fixează cu uşurinţă molecule de apă de cristalizare în condiţii normale de păstrare.

Datele termice au confirmat rezultatele obţinute de autori la încălzire şi uscare. Astfel analiza TG (fig. 15) a hidratului indică o pierdere de aproximativ 5% apă înainte de descompunere, în timp ce modificaţia polimorfă B, prezintă o pierdere treptată în greutate în întregul interval de încălzire. Termograma modificaţiei polimorfe A nu indică nici o pierdere evidentă.

Analiza termică diferențială (fig. 16) a modificațiilor polimorfe C și B indică prezența unor endoterme largi caracteristice prin sinterizare și volatilizare sau volatilizarea apei înainte de descompunere; n-au fost observate exoterme care să indice tranziții în cristal.

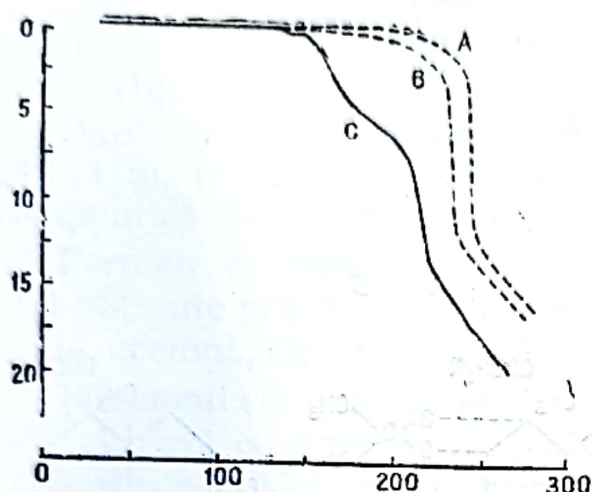
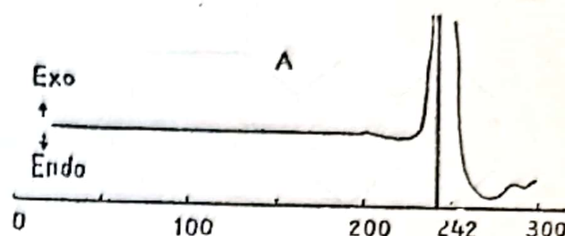
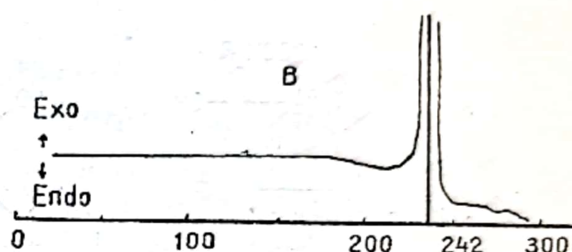


Fig. 15 — **Curbele termogravimetrice ale polimorfilor A, B și C ai clorhidratului de clordiazepoxid (după SIMMONS și col., 96).**





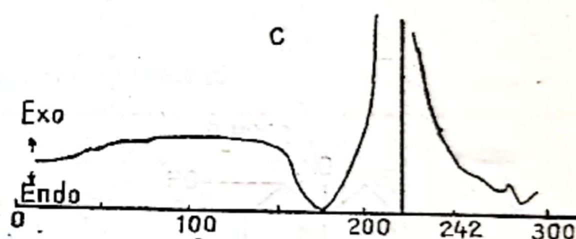


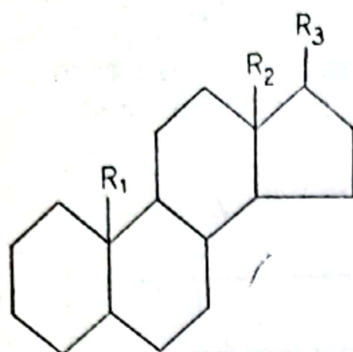
Fig. 16 — Curbele DTA ale polimorfilor A, B și C ai clorhidratului de clordiazepoxid (după SIMMONS și col., 96).

HORMONII STEROIZI

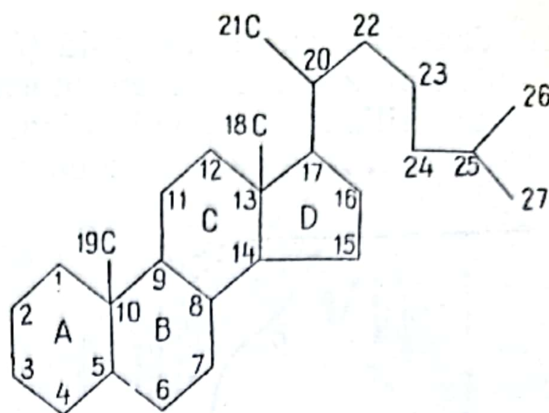
Hormonii produși de cortexul glandelor suprarenale și de glandele sexuale (gonade), fac parte dintr-o clasă de substanțe mult răspîndite în natură denumite *steroizii,* care posedă scheletul de carbon tetra ciclic al 1,2-ciclopenteno-perhidrofenantrenul (A). Diferitele clase de steroizi se deosebesc între ele prin gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, natura substituenților și a catenelor laterale R_1 și R_3; R_2 este o grupă metil cu excepția aldosteronei. Pozițiile substituenților în moleculele steroidelor se notează ca în B, care reprezintă scheletul colesterolului.

Scheletul 1,2 ciclopenteno-perhidrofenantrenul (A) și al colesterolului (B).

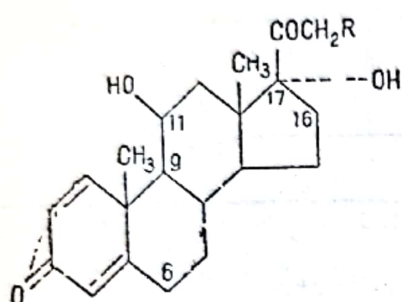
Hormonii steroizi mai frecvent utilizați în terapeutică pot fi derivați de la formulele generale I—IX.



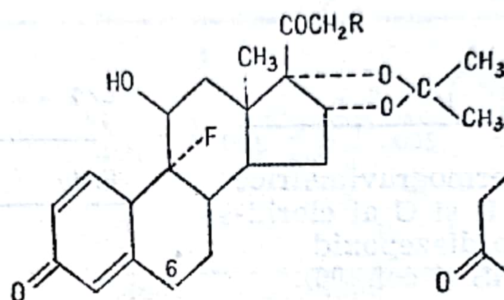
A



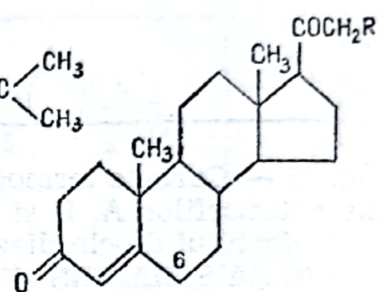
B



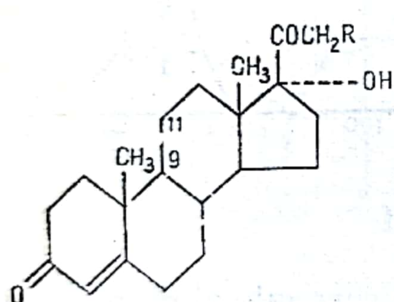
I



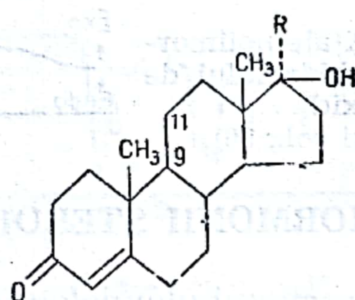
II



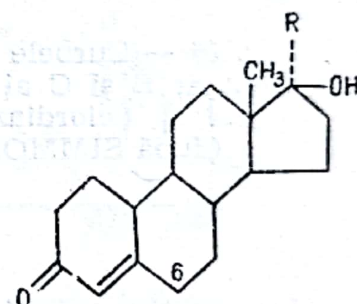
III



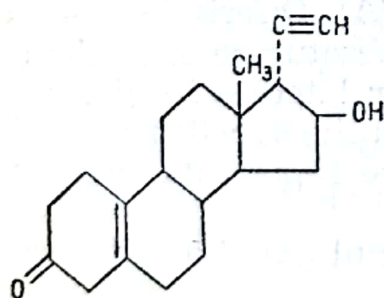
IV



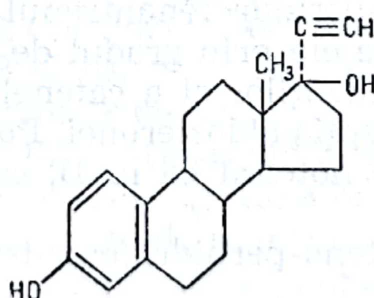
V



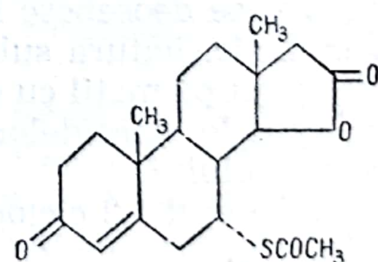
VI



VII



VIII



IX

Polimorfismul este frecvent întîlnit în clasa hormonilor steroizi, cu p.t. sub 210°C, unde Kuhnert-Brandstätter (99) l-a găsit la 67% din produsele studiate, iar Mesley îl consideră mai degrabă o regulă decît o excepție. El este cunoscut cu aproape patru decenii în urmă.

Diferențe în comportarea spectrelor IR a unor hormoni steroizi au fost descrise încă din 1955 de către Dickson și col. (100), Smakula, Gori și col. (101), Callow și Kennard (102) și alții (103, 104, 105).

După Mesley și Johnson (106), Mesley (107) și alți cercetători (108, 114, 115), frecvența polimorfismului hormonilor steroizi utilizați în terapeutică este indicată în tabela 12.

Formele polimorfe ale hormonilor steroizi studiate de autori au fost obținute prin cristalizare pe baie de apă din soluții în etanol, metanol, acetonă, cloroform sau un amestec al acestora.

Hormonii steroizi, ca multe alte substanțe anorganice sau organice, cristalizează cu diferite molecule de solvenți. Așa cum se știe cristalele rețin adesea solventul prin simplă adsorbție; în alte cazuri solventul poate face parte integrantă din cristal unde se găsește în proporții stoechiometrice cu moleculele substanței, participînd la organizarea rețelei reticulare, care are un rol important la solubilizare.

Tabela 12

Polimorfismul hormonilor steroizi

Denumirea comună internațională	Denumire și formulă chimică	Forma polimorfă	Cristalizare din soluție în...
1	2	3	4
Betametason	9α-Fluoro-16β-metil-11β, 17α, 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona	A	E
	I; R=OH; F în 9α, CH_3 în 16β	B*	
Betametason-21-acetat	I; R=O CO CH_3; F în 9α, CH_3 în 16β	A	E
		B*	E

(99) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Purre Appl. Chem.*, 10, 133 (1965).
(100) D. H. W. DICKSON, J. E. PAGE, D. ROGERS — *J. Chem. Soc.*, 443—447 (1955).
(101) E. SMAKULA, A. GORI, H. H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).
(102) R. K. CALLOW, O. KENNARD — *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 723 (1961).
(103) R. PHEASANT — *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4303 (1950).
(104) D. C. GARRAT, P. G. MARSHALL — *J. Pharm. Pharmacol.*, 6, 950 (1954).
(105) G. ROBERTS — *Anal. Chem.*, 29, 911 (1957).
(106) R. J. MESLEY, C. A. JOHNSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 329 (1965).
(107) R. J. MESLEY — *Spectrochim. Acta*, 22, 889 (1966).

(continuare)

1	2	3	4
Betametason-17-valerat	I, R=OH; F în 9α, CH_3 în 16β, 16α, O CO $(CH_2)_3CH_3$	A B*	 E, A, Chf
Cortison acetat	21-Acetoxi-17α-hidroxipregn-4-en-3,11,20-triona; IV, R=$OCOCH_3$; 11β-OH înlocuit cu C=O	I II III IV V VI VII VIII	E Chf Chf E CH_3OH A THF DMAA
Dexametason acetat	9α-Fluoro-16α-metil-11β, 17α, 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona; I, R=$OCOCH_3$; F în 9α, CH_3 în 16α	A B C D	E A Chf A
Dimethisterona	17β-Hidroxi-6α, 21-dimetil-17β-pregn-4-en-20-in-3-ona; V, R=—C≡CCH_3; CH_3 în 6α	A B*	A E, A, Chf
Etiniloestradiol**	19-Nor-17α-pregna-1,3,5 (10)-trien-20-in-3, 17β-diol); VIII	A B C*	 E, A A
Estradiolundecilat	Estra-1,3,5 (10) trien-3,17β-diol 17 undecilat	2	p.t. II 105—106
Estradiol fenil propionat	Estra-1,3,5 (10) trien-3, 17β-diol 17-fenilpropionat	2	p.t. II 115—117
Fluocortolona	6α-Fluor-11β-21-dihidroxi-16α-metil-pregna 1,4-dien-3,20-diona	2	p.t. I 200—213 II 184—190
Fluocortolona pivalat	6α-Fluor-11β-21-dihidroxi-16 n-metil-pregn-1,4-dien-3,20-dion-21 pivalat	2	p.t. I 185—200 II 184—191 III 168—178 IV 165—172
Fludrocortison acetat	21-Acetoxi-9α-fluoro-11β, 17α-dihidroxi pregn-4-en-3,20-diona; IV, R=$OCOCH_3$; F în 9α	A B C* D	 Chf (100°C) Chf, A

(continuare)

1	2	3	4
Fluocinolone acetonid	6α, 9α-Difluoro-11β, 21-dihidroxi-16α, 17α-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona ; II, F în 6α	A B	E
Hidrocortizona	11β-17α, 21-Trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona ; IV; R=OH	A B	E, A Chf
Metilprednisolona***	6α-Metil-11β-17α, 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona; I, R=OH ; CH_3 în 6α	A B	A, Chf A
Methandriolul	17α-Metil-Δ_5-Androsten-3,17-diol	3	p.t. I 205—208° II 202—205° III 198—200°
Norethandrolona	17β-Hidroxi-19-nor-17α-pregn-4-en-3-ona; VI, $R=CH_2CH_3$	A B	A, Chf E
Prednisolona	11β-17α, 21-Trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona; R=OH	A B	A, Chf E
Prednisolon trimetil-acetat	I, $R=OCOC(CH_3)_3$	A B C	A E Chf
Prednisona	17α, 21-Dihidroxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona; I, R=OH; 11 B-OH înlocuit cu C=O	A B	E, A, Chf Chf
Prednison acetat	I, $R=OCOCH_3$; 11β-OH înlocuit cu C=O	A B	E A, Chf
Progesterona	Pregn-4-2n-3,20-diona; III, R=H	A B	Chf E, A
Pregnenolon acetat	3β-Acetoxi pregn-5-en-20-ona	5	p.t I 151 II 144 III 140 IV 120
Spironolactona	17α-Acetiltio-17β-hidroxi-3-oxo-17α-pregn-4-en-21 acid carboxilic γ-lactona, IX;	A B C*	 A E, A, Chf

(continuare)

1	2	3	4
Testosterona	17β-Hidroxiandrost-4-en-3-ona; V; R=H	A B C	A, Chf A Chf
Testosteron caprinat	4-Androsten-17β-caprinat-3-ona	2	p.t. I 55 II 46—48
Testosteron ciclohexan propionat	4-Androsten-17β-ciclohexil-propionat-3-ona	2	II 75—77
Triamcinolona	9α-Fluoro-11β, 16α, 17α, 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona	A B	E, A
4-Clortestosterona	4-clor-17β-hidroxi-4-androsten-3-ona	3	p.t. I 184—188 III 148—154

* amorfă; A=acetonă, E=etanol, Chf=cloroform; THF=tetrahidrofuran; DMAA=N.N. dimetilacetamida
** Forma B este identică cu forma „b" a lui Röpke (112).
*** Forma B corespunde cu forma II a lui Higuchi și colab. (113).

În astfel de cazuri, examenul microscopic indică o structură diferită de cea a produsului desolvatat, care poate duce la interpretări greșite, atribuind substanței o stare de dimorfism.

Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108) au denumit acest fenomen *„pseudopolimorfism"* și consideră frecvența lui în această clasă, de aproximativ 20—30%.

Unii hormoni steroizi ca 11-dezoxi-11-hidroxicorticosteronul și dehidropregnalonul rețin, în general, numai solvenți oxigenați. Androsteronul și dihidrotestosteronul nu formează decît hidrați.

Diacetatul de 16,21-triamcinolonă poate reține doi solvenți în mod simultan și p.t. este precedat de două endoterme a căror poziție depinde de presiune (109).

Pseudopolimorfii sînt greu de deosebit numai cu ajutorul spectrelor IR și a determinărilor cristalooptice. Termomicroscopia și termogravimetria permit, în schimb, punerea în evidență a cristalelor solvatate. Astfel la încălzirea cristalelor în ulei de silicon se observă, în cazul celor solvatate, degajare de gaze, rezultate în urma distrugerii acestora.

---

(108) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, H. GRIMM — *Mikrochim. Acta*, 26, 115 (1968).
(109) L. M. BRANCONE, H. J. FERRARI — *Microchem. J.*, 10, 370 (1966).

Cu excepţia unor compuşi în care solventul este puternic legat de molecula substanţei prin legături de hidrogen, formînd o adevărată specie chimică, prezenţa solventului se manifestă în cercetarea termogravimetrică a compusului, printr-un endoterm în formă de clopot, care precede lichefierea, distingîndu-se astfel în mod net de endotermele de fuziune şi de schimbare a structurii cristaline în stare solidă. În acest caz picul curbei termogravimetrice se găseşte, de obicei, la o temperatură superioară celei corespunzătoare desolvatării în stare de echilibru, în funcţie de viteza de încălzire, deoarece reacţia nu este instantanee şi temperatura probei creşte în mod continuu în tot timpul îndepărtării solventului.

Temperatura de desolvatare ordinară poate fi considerată apropiată de aceea în care începe punctul de inflexiune pe termogramă (110).

Din comportarea termogravimetrică a aducţilor cu cloroform ai prednisonei forma B, acetatul de dexamethasonă forma C şi hidrocortizona forma B, şi existenţa unor aducţi asemănători conţinînd alţi solvenţi, Mesley (111) a ajuns la concluzia că aceştia sînt compuşi de incluziune de tipul clartraţilor.

După Kuhnert-Brandstätter şi Grimm (108) dexamethason acetatul formează pseudopolimorfi sub formă de ace şi de prisme prin cristalizare din: etanol, n-propanol, n-hexilalcool, acid acetic glacial, acetat de etil, eter, tetrahidrofuran, dioxan, acetonă, metilisobutilcetonă, di-n-propilcetona, cloroform, clorbenzen şi nitrobenzen.

La încălzire solventul se elimină, în funcţie de natura lui; de exemplu la 75° pentru solvatul cu etanol şi la 125° pentru cel cu cloroform. Apa se elimină la 40 şi la 60°. Prin eliminarea solventului se formează modificaţia polimorfă I, care se topeşte la 225—231°, cu descompunere.

Modificaţia polimorfă II, cu p.t. 208—212°, metastabilă este greu de obţinut şi se transformă la încălzire în modificaţia polimorfă I.

Cortizon acetat (21-Acetoxi-17α-hidroxipregn-4-en-3, 11, 20-triona; IV, $R = O \cdot CO \cdot CH_3$; 11β-OH înlocuit cu $C = O$).

Garrat şi Marshall (114) ocupîndu-se de aplicaţiile spectroscopiei IR în analiza farmaceutică, a indicat existenţa a 5 forme cristaline diferite ale acetatului de cortizon.

În patentul american (U.S.P.) 2,671,750 din 1954 şi patentul englez (B.P.), 694,280 (1951) se indică existenţa a 3, 4 sau 5 forme cris-

---

(110) J. BARTOS — *Analusis*, vol. I, 1, p. 70 (1972).
(111) R. J. MESLEY — *Chem. Ind. (London)*, 1594 (1965).
(112) H. RÖFKE, W. NEUDERT — *Z. Anal. Chem.*, 170, 78 (1959).
(113) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).
(114) D. C. GARRAT, P. G. MARSHALL — *J. Pharm. Pharmacol.*, 6, 950 (1954).

taline diferite ale acetatului de cortizon, nestabile în mediu apos, care în prezenţa apei se transformă în „forma 5". Formele cristalizate 1, 2, 3 şi 5 au fost caracterizate cu ajutorul difracţiei razelor X.

Un alt patent american (U.S.P.) 2,828,319 din 1958 indică prepararea formelor A, B şi C în mediu apos, cu toate că patentul anterior menţiona nestabilitatea formelor 1, 2 şi 3 în mediu apos. Spectrele de difracţie a razelor X a formelor B şi C şi 1 şi 3 sînt similare. Forma A, stabilă în apă, diferă cristalografic de celelalte forme descrise anterior.

Callow şi Kennard (115) folosind spectrometria de raze X, spectrometria IR şi determinarea p.t. cu ajutorul unui aparat Köfler, a descris 5 forme cristaline ale acetatului de cortizon, dintre care 4 sînt instabile în prezenţa apei şi se transformă în modificaţia stabilă I. Utilizarea celorlalte forme cristaline duce la aglomerarea şi cimentarea sedimentului datorită transformării acestora în forma stabilă.

Forma polimorfă I, stabilă în apă, cu p.t. 241—245°, cercetată pe un monocristal, formează ace monoclinice, opace, alungite paralel cu axa cristalografică b, cu $a = 15{,}68$ Å, $b = 7{,}52$ Å, $c = 26{,}58$ Å şi $\beta = 97°$, are $d = 1{,}25$ g/ml.

Forma polimorfă II a fost obţinută prin cristalizare din soluţie hidroalcoolică după dizolvare într-o cantitate minimă de benzen fierbinte (8 g la 1 litru) şi distilarea solventului; la răcire se depun ace cu p.t. 235—238° (forma II) şi cantităţi mici de cristale prismatice cu p.t. 251—253° (forma III). Prin evaporarea unei soluţii cloroformice de acetat de cortizon pînă la o concentraţie de 20—25% se obţin cristale cu p.t. 241—246°, ale căror spectre IR şi de difracţie a razelor X sînt identice cu cele ale formei II.

Din punct de vedere cristalografic, cristalele formei II sînt ortorombice, cu $a = 11{,}21$ Å, $b = 27{,}14$ Å, $c = 7{,}11$ Å şi $d = 1{,}21$ g/ml.

Forma polimorfă III a fost obţinută prin cristalizare din benzen, alături de forma II. Formează cristale ortorombice, cu p.t. 251—253° şi $a = 12{,}50$ Å, $b = 20{,}95$ Å şi $c = 7{,}96$ Å.

Forma polimorfă IV, obţinută prin cristalizare din alcool, are p.t. 245—247°, iar după ce devine opac, 111—116°C. Cristalele ortorombice au $a = 9{,}76$ Å, $b = 30{,}59$ Å, $c = 7{,}58$ Å şi $d = 1{,}26$ g/ml.

Forma polimorfă V a fost recristalizată dintr-o soluţie care conţine 1 g acetat de cortizon în 15 ml tetraclorură de carbon şi 5 ml metanol fierbinte. Are p.t 238—242°, iar după ce devin opace 105—110°C. Se transformă uşor la aer în forma II. Din punct de vedere cristalografic, formează cristale monoclinice cu $a = 9{,}65$ Å, $b = 7{,}46$ Å, $c = 16{,}4$ Å, $\beta = 98°$ şi $d = 1{,}25$ g/ml.

---

(115) R. K. CALLOW, O. KENNARD — *J. Pharm. Pharmacol.,* 13, 12, 723 (1961).

Autorii (115) au determinat și spectrele IR ale celor 5 forme polimorfe folosind 1—2 mg substanță înglobată în pastile cu clorură de potasiu, după metoda Hales și Kynaston (116).

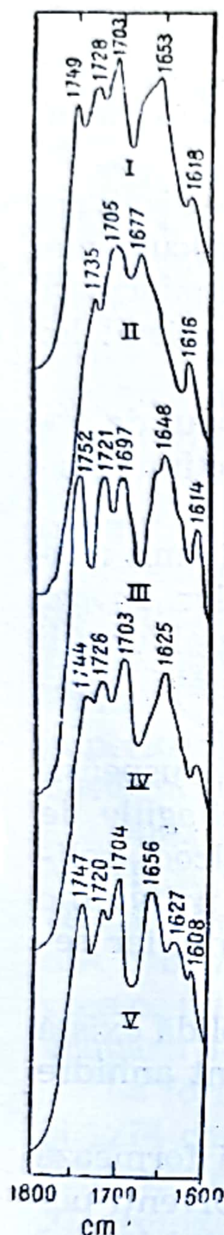


Fig. 17 — Spectru IR al formelor I—V ale acetatului de cortizon (după CALLOW și col., 115).

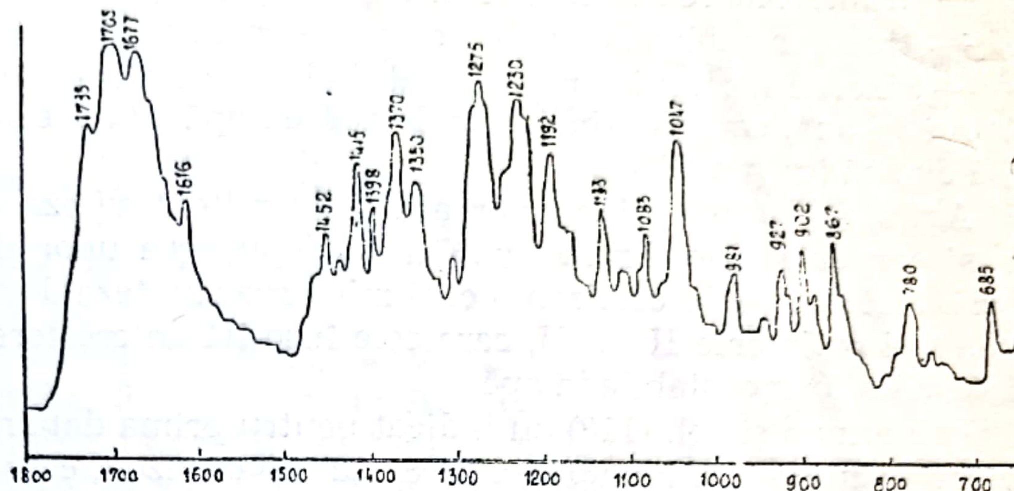


Fig. 18 — Spectrul de absorbție IR al acetatului de cortizon (forma II) în comprimate de KCl (după COLLOW și col., 115).

În fig. 17 sînt redate spectrele IR ale formelor polimorfe I—V ale acetatului de cortizon, în regiunea spectrală 1608—1752 cm^{-1} după Callow și col. (115), iar în fig. 18 spectrul IR al formei II a acetatului de cortizon.

Cristalele formelor II, III, IV și V sînt stabile pentru un timp în apă, dar la agitare și triturare se transformă rapid în forma polimorfă I. Așa de exemplu cristalele modificației polimorfe II rămîn neschimbate în apă timp de 126 ore, dar la agitare încep să treacă în modificația I, după 20 ore, fiind completă după 60 ore. Din această cauză formele polimorfe ale acetatului de cortizon în suspensie apoasă injectabilă ridică probleme, deoarece cauzează o creștere a cristalelor și aglomerarea sedimentului. În astfel de cazuri autorii recomandă ca preparatele comerciale cu acetat de cortizon să fie transformate în forma polimorfă I la prelucrarea lor în forme farmaceutice.

Urmărind creșterea produsă de cristalele acetatului de cortizon micronizat în forma instabilă II, suspendat într-o soluție de clorură de sodiu 0,9% în prezența unei tenside neionogene, pentru o mai bună umezire a cristalelor, Carless și col. (117) au constatat:

---

(116) J. L. HALES, W. KYNASTON — *Analyst.*, 79, 702 (1954).
(117) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA, H. D. C. RAPSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 630 (1968), 20, 639 (1968).

— dizolvarea cristalelor mici ale formei II, instabile, mai solubile în apă decît forma stabilă IV;

— transformarea formei II în III, însoţită de creşterea cristalelor;

— trecerea moleculelor de acetat de cortizon în soluţia saturată;

— fixarea moleculelor de acetat de cortizon pe nucleii formei IV, stabili în apă, care conţin 1/2 moleculă de apă sau o cantitate variabilă de apă (forma IV*).

Agitarea suspensiei accelerează concomitent viteza de dizolvare cît şi cea de recristalizare însoţită de depunerea unor particule mai mari. Adăugarea de cortizon alcool micşorează viteza de transformare a formei polimorfe II în III, care este însoţită de creşterea cristalelor şi apariţia formei stabile în apă.

Polderman şi col. (118) au indicat pentru prima dată modul de obţinere a unor suspensii apoase cu acetat de cortizon, cu o acţiune farmacologică constantă.

Popa-Burcă şi col. (119) urmărind influenţa formei şi mărimii cristalelor de acetat de cortizon asupra stabilităţii suspensiilor apoase parenterale au arătat influenţa favorizantă a unor coloizi hidrofili (carboximetilceluloza şi polivinilpirolidona) asupra stabilităţii acestora.

Brăileanu şi col. (120) au urmărit microscopic, în timp, suspensii oftalmice cu acetat de cortizon utilizînd ca vehicule mucilagiile de metilceluloză 0,5%, carboximetilceluloză sodică 0,1% şi alcool polivinilic 1,5 g%, obţinînd cele mai bune rezultate cu alcoolul polivinilic cînd particulele substanţei active nu se aglomerează în timp, iar sedimentul se redispersează uşor chiar după 6 luni.

După Carless şi col. (121) acetatul de cortizon în stare solidă există în 5 modificaţii polimorfe cristaline; formele I, II şi III sînt anhidre şi cele IV şi V, hidratate.

Cristalizarea acetatului de cortizon din solvenţi neapoşi formează modificaţia polimorfă II, în timp ce prin cristalizare din solvenţi polari se obţin forme diferite, în funcţie mai ales de conţinutul în apă al sistemului. Interesantă este constatarea că solvenţii cu un conţinut

---

(118) J. POLDERMAN, J. H. BLOO, J. FOKKENS — *Pharm. Wekbl. Med.*, 93, 45 (1958).

(119) E. POPA-BURCĂ, R. PĂIUŞANU, V. PILEA — *Farmacia (Buc.)*, 10, 607 (1966).

(120) CL. BRĂILEANU, C. FICA, M. BEACA, M. DAVID, I. GLĂVAN — *Farmacia (Buc.)*, 18, 6, 331 (1970).

(121) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA, H. D. C. RAPSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, Suppl. 120—197 (1966).

însemnat de apă favorizează formarea modificaţiilor anhidre, de obicei forma III, iar solvenţii slab hidrataţi, sub 1%, favorizează formarea modificaţiilor polimorfe hidratate.

Prin topire formele II, III, IV şi V se transformă în forma I; această transformare are loc şi la temperatura ordinară dar într-un interval de timp îndelungat. Forma V este puţin stabilă la încălzire şi la acţiunea apei.

Forma polimorfă I a fost obţinută prin încălzirea celorlalte forme la 200°C

Forma II a fost cristalizată din cloroform şi benzen; forma III dintr-o soluţie apoasă de acetonă 30% în volume sau din apă la 100°; forma IV din alcool 95% şi forma V dintr-o soluţie de tetraclorură de carbon şi metanol 3 : 1 în volume. Acetatul de cortizon a fost dizolvat în solvenţii amintiţi fierbinţi; prin răcire s-au separat, după o oră, cristalele respective, care au fost uscate în exicator pe acid sulfuric concentrat.

Spectrele de absorbţie IR, determinate în nujol, prezintă, în afară de regiunile vibraţiilor de valenţă a grupărilor carbonil şi hidroxil, o bandă unică proeminentă avînd o intensitate medie la 870 cm^{-1} pentru forma I, o bandă proeminentă intensă la 1275 cm^{-1} cu o adsorbanţă superioară benzii de la 1230 cm^{-1} pentru forma II şi o bandă la 3540 cm^{-1}, atribuită de autori unui enol pentru forma V.

După Mesley (107) poziţia benzii 3-ceto este normală la formele V, VII şi VIII fiind situată între 1664—1667 cm^{-1}, la formele III şi VI ea este mai joasă, la 1647—1653 cm^{-1}, iar formele I, II şi IV prezintă atît o bandă între 1672—1675 cm^{-1} cît şi una între 1647—1653 cm^{-1}, ceea ce nu exclude posibilitatea unei asocieri dipolare prin intermediul grupării 3-ceto, ca la norethandrolonă.

La forma polimorfă II se observă un dublet foarte puternic la 1282 şi 1274 cm^{-1} analog cu cel existent la forma A a acetatului de prednisonă şi lipsa ca şi la acesta a benzii de la 845 cm^{-1} datorată grupării 21-acetoxi-20-ceto, fapt care, după autorul citat, ar constitui un indiciu al unei asocieri între grupările 3 şi 20-ceto, deşi benzile de absorbţie ale grupărilor 20-ceto şi acetat carbonil sînt normale.

Urmărind comportarea termogravimetrică a celor cinci modificaţii polimorfe cristalizate ale acetatului de cortizon, Carless şi col. (121) au arătat că la topire toate formele absorb 8—10 Kcal/mol, cu toate că temperatura exactă a picurilor de topire variază foarte puţin de la o formă la alta. Modificaţiile polimorfe IV şi V prezintă o a doua tranziţie endotermă de 8—10 Kcal /mol cu mult sub p.t., care provine dintr-o pierdere de apă cu o cantitate mică de bioxid de carbon. Pen-

tru modificaţia polimorfă IV aceasta corespunde cu 1/2 H_2O la o moleculă de acetat de cortizon, iar pentru modificaţia polimorfă V cu o moleculă de apă.

În fig. 19, 20 se pot urmări curbele analizei termice ale formelor cristalizate ale acetatului de cortizon şi transformarea diferitelor forme unele în altele la încălzire la 200°, triturare cu apă sau suspendare în apă.

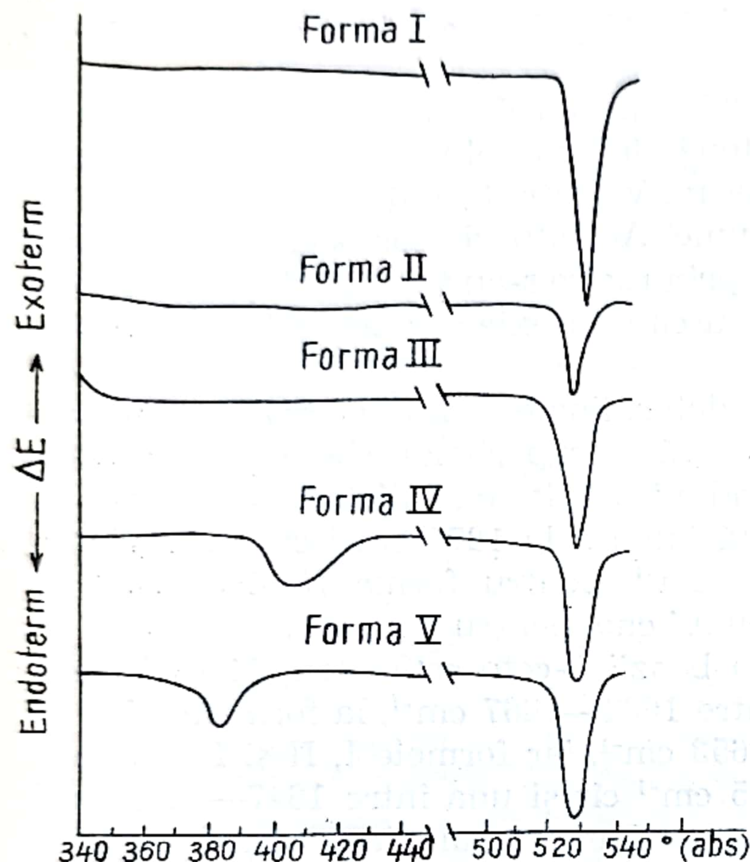


Fig. 19 — **Curbele analizei termice ale formelor cristaline ale acetatului de cortizon (după J. E. CARLEES şi col., 121) (△E este proporţional cu milicalorii pe sec.).**

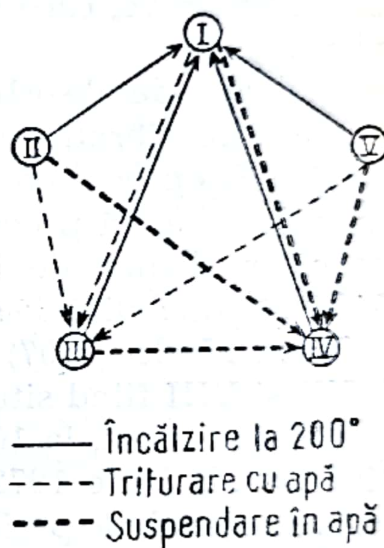


Fig. 20 — **Intertransformările diferitelor forme polimorfe ale acetatului de cortizon cristalizat.**

Mesley şi Johnson (106) utilizînd spectrometria în infraroşu pentru identificarea polimorfismului la 35 hormoni steroizi folosiţi în farmacie, l-a găsit prezent la 55% din substanţele studiate, inclusiv acetatul de cortizon care prezintă şapte modificaţii polimorfe cristalizate (tabela 12).

Urmărind spectrele IR ale hormonilor steroizi în stare solidă, Mesley (107) descrie 8 modificaţii polimorfe ale acetatului de cortizon dintre care formele I—V corespund cu cele indicate de către Callow şi Kennard (115), iar formele VI şi VIII corespund cu formele γ şi δ publicate de către American Society for Testing Materials (122).

Cristalizarea lor s-a efectuat din următorii solvenţi, în condiţiile indicate mai jos:

Forma I: în amestec cu forma IV prin evaporarea unei soluţii etanolice.

Forma II: evaporarea la temperatura ordinară a unei soluţii în cloroform.

Forma III: evaporarea pe baie de apă a unei soluţii în acetonă sau cloroform.

Forma IV: în amestec cu forma I la evaporarea unei soluţii etanolice.

Forma V: în amestec cu forma II la evaporarea, pe baia de apă, a unei soluţii în metanol.

Forma VI: evaporarea unei soluţii în acetonă într-un mojar la temperatura ordinară.

Forma VII: evaporarea unei soluţii în tetrahidrofuran (THF) într-un mojar la temperatura ordinară.

Forma VIII: recristalizare din N, N-dimetilacetamidă (conţine solvent).

Cercetînd cu ajutorul termomicroscopiei şi al spectrelor IR, 84 substanţe din clasa hormonilor steroizi, Kuhnert-Brandstätter şi Grimm (108) au arătat că acetatul de cortizon în stare solidă formează 7 modificaţii polimorfe şi 11 pseudopolimorfi.

Pseudopolimorfii formează cu: apa, metanolul, etanolul, n-propanolul, isopropanolul, acetona, metiletilcetona, acidul acetic glacial, dioxan, tetrahidrofuran (THF) şi eter etilic. De obicei solvenţii organici oxigenaţi cu polaritate însemnată favorizează formarea pseudopolimorfilor. Aşa de ex. metanolul, etanolul, n-propanolul şi isopropanolul formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon, în timp ce n-hexilalcoolul nu formează. La fel se comportă acetona şi metiletilcetona faţă de metil-n-propil şi metilisopropilcetona, care nu formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon.

Încălziţi între 70—90°C aceşti pseudopolimorfi pierd cu uşurinţă moleculele lor de solvent şi trec în modificaţia II metastabilă cu p.t. 225—230°; încălzită la 215° trece în modificaţia I stabilă. De multe ori la această temperatură se întîlneşte un amestec al celor două modificaţii polimorfe.

În cazul hidraţilor pierderea moleculelor de apă are loc la o temperatură de peste 160°, formîndu-se modificaţia polimorfă I, stabilă, care are p.t. la 235—245°.

---

(122) X-ray Powder Data File published by American Society for Testing Materials (10—559 şi 10—567).

Modificaţia polimorfă I se poate obţine şi prin pulverizarea cristalelor solvatate sau prin cristalizare spontană din topitură la 150°.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor prezintă deosebiri însemnate. Solvenţii cu aceleaşi grupări funcţionale ca etanolul şi propanolul sau acetona şi metiletilcetona formează pseudopolimorfi ale căror spectre IR sînt asemănătoare. Şi în acest caz, mai ales la solvaţii cu alcool, se întîlnesc deosebiri în domeniul vibraţiilor de valenţă a grupărilor OH şi C = O, aşa cum se poate constata din tabela 13.

Tabela 13

Vibraţiile de valenţă γOH şi γC = O la solvaţi ai acetatului de cortizon

Acetat de cortizon	γ OH cm-1	γ C=O cm-1	
Forma I	3400 (largă)	1755 1725 1700	1653 1615
Forma II	3430 (ascuţită)	1733 1705	1677 1618
Hidratul	3440	1755 1733	1618 1673/1665
Solvatul de acetonă	3400 (larg)	1748 1730 1705	1675
Solvatul din metiletilcetonă	3440	1748 1730 1705	1666 1616
Solvatul din metanol	3545 3430 3290	1752 1723 1705	1616 1668 1615
Solvatul din etanol	3360 3260	1750 1735	1658 1613

Acetatul de 11 desoxi-17-hidroxicorticosterona

Cristalizează sub formă de pseudopolimorfi din: metanol, etanol, acetonă, acid acetic glacial, tetrahidrofuran, dar nu şi din acetatul de etil, benzen sau cloroform.

La încălzire între 70—90° se formează prin eliminarea solventului modificaţia I.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor indică deosebiri mai ales în ceea ce privește banda ν OH și ν C=O, comparativ cu polimorful I; iar comparativ cu acetatul de cortizon se observă apariția unei benzi suplimentare ascuțite între 1700—1708 cm^{-1}, de obicei la 1705 cm^{-1} (tabela 14).

Tabela 14

Vibrațiile de valență γ OH și γ C = O la solvați ai 11-desoxi-17-hidrocorticosterona

Acetatul de 11-desoxi-17-hidrocorticosterona	γOH cm^{-1}	γC=O cm^{-1}	
Modificația I	a. 3370 b. 3400 larg	a. 1750 1720	b. 1755 1725 1700
Solvatul cristalizat din acetonă	a. 3400 larg b. 3400 larg	a. 1750 1725 1720 1676 1655 1622	b. 1748 1730 1705 1675 1620
Solvatul cristalizat din etanol	a. 3370 b. 3360 3280 3260	a. 1745 1730	b. 1750 1735 1705
Solvatul cristalizat din THF	a. 3380 3310 b. 3375 (ascuțit)	a. 1745 1726 1675 1624	b. 1750 1725 1708 1672
Solvatul cristalizat din dioxan	a. 3380 (larg) b. 3400 (larg)	a. 1738 1675 1620	b. 1747/1735 1705 1675 1616

β-Oestradiolul

Formează cristale pseudopolimorfice sub formă de prisme hexagonale sau asemănătoare acestora cu 30 solvenți organici și 5 modificații polimorfe, după Smakula și Gori (101), identificate cu ajutorul spectrelor IR și numai două modificații polimorfe după Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108).

Solvenții din care cristalizează pseudopolimorfii sînt: metanolul, etanolul, n-propanolul, isopropanolul, n-hexanolul, ciclohexanolul, n-octanolul, acidul acetic cristalizat, acidul n-caproic, acidul mandelic, acetatul de etil, acetona, metil-n-propilcetona, metiletilcetona, di-n-propilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, eterul, dioxanul,

tetrahidrofuranul, tetracloretanul, benzenul, toluenul, etilbenzenul, brombenzenul, clorbenzenul, m-clortoluenul, nitrobenzenul și 1,6-dimetilnaftalina.

La încălzire între 70—110°C se elimină solventul. Prin încălzire în ulei de silicon, în unele cazuri, se observă o topire neomogenă a cristalelor solvatate cu formarea modificației polimorfe I, stabilă.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor cu apa, tetracloretanul, eterul, THF, dioxanul, acetona, acetatul de etil, di-n-propilcetona, metilizobutilcetona, brombenzenul și nitrobenzenul sînt asemănătoare, deoarece rețelele lor cristaline sînt de același tip. Deosebiri mai însemnate față de acest spectru se întîlnesc la solvații cu alcooli și mai ales cu metanol.

Spectrele IR ale modificației polimorfe I și II ale β-oestradiolului se deosebesc între ele mai ales în domeniul ν OH; modificația I conține o bandă ascuțită la 3545 cm^{-1}, iar modificația II, la 3590 cm^{-1}. La ambele apar însă între 3420 și 3200 cm^{-1} două benzi datorită legăturilor de hidrogen.

Methandriolul (17 α-Metil-Δ_5-androsten-3,17-diol)

Formează pseudopolimorfi cu 12 solvenți: metanolul, etanolul, n-propanolul, acidul acetic, acetatul de etil, eterul, dioxanul, acetona, di-n-propilcetona, metilisobutilcetona, cloroformul și etilbenzenul.

Stabilitatea cristalelor solvatate este destul de mare, exceptînd solvatul cu metanolul, stabil numai 14 zile, la temperatura ordinară. Solventul este cedat prin încălzire între 70—120°.

Methandriolul formează trei modificații polimorfe: forma I cu p.t. 205—208°, forma II cu p.t. 202—205° și forma III cu p.t. 198—200°.

Modificația polimorfă I, stabilă, se obține prin îndepărtarea solvenților din cristalele pseudopolimorfilor. Modificațiile polimorfe II și III cristalizează sub formă de sferulițe cu diferite culori de interferență la răcirea topiturii.

Spectrele solvaților de același tip sînt asemănătoare. Modificația polimorfă III se deosebește de modificația I mai ales în domeniul 1050—1150 cm^{-1} și cel al vibrațiilor de valență ν OH. La formele solvatate banda de la 3615 cm^{-1}, datorită hidroxilului liber, lipsește, în schimb apare o bandă largă între 3000—3500 cm^{-1}, datorită legăturilor de hidrogen intermoleculare.

Toate formele pseudopolimorfe prezintă două benzi la 1640 și 1675 cm^{-1}, a căror intensitate este slabă. Modificația polimorfă I, stabilă, prezintă, în acest domeniu, o singură bandă la 1670 cm^{-1}.

Dehidropregnenolona

Formează pseudopolimorfi din: metanol, etanol, eter, acid acetic glacial, cloroform și apă. Cu apa formează doi hidrați diferiți.

Stabilitatea lor este relativ însemnată la temperatura ordinară. La încălzire se transformă, prin eliminarea solventului, între 70—110°C, în forma stabilă, care are p.t. 210—214°, cu descompunere.

Spectrele pseudopolimorfilor prezintă diferenţe mai ales în domeniul vibraţiilor de valenţă ν OH (tabela 15).

Tabela 15

Vibraţiile de valenţă νOH la solvaţi ai dehidropregnenolonei

Dehidropregnenolona	νOH cm-1
Anhidră	3430
Solvatul slab hidratat	3490, 3400
Solvatul puternic hidratat	3480, 3430
Solvatul cristalizat din metanol	3300 (largă)
Solvatul cristalizat din etanol	3250
Solvatul cristalizat din acid acetic glacial	3320
Solvatul cristalizat din eter	absorbţie largă între 3050 şi 3500
Solvatul cristalizat din cloroform	3355

Dihidrotestosterona

Nu formează solvaţi cu solvenţii organici; se cunosc doi hidraţi care cedează la încălzire între 70—130° apa; între 110 şi 130° ei trec în modificaţia I, prisme, cu p.t. 182°. Din topitura modificaţiei polimorfe I, la răcire, s-a izolat modificaţia polimorfă II şi III, nestabile.

Spectrele IR ale modificaţiilor polimorfe I şi II şi a celor doi hidraţi sînt reproduse, după autorii citaţi în tabela 16.

Forma II prezintă o deplasare evidentă a bandei ν OH spre frecvenţe mai mari.

Tabela 16

Benzi de absorbţie în IR la polimorfi şi solvaţi ai dihidrotestosteronei

Dihidrotestosterona	Regiunea spectrală cm-1	
	4000—3000	1800—1600
Forma I	3440	1705
Forma II	3420	1705
Solvatul slab hidratat	3560	1708
	3250	1620
Solvatul puternic hidratat	3560	
	3430	1700

După Mesley (107) principalele diferenţe în spectrele IR ale modificaţiilor polimorfe ale hormonilor steroizi, care pot constitui teste de identificare a acestora, sînt sintetizate în tabela 17, iar spectrele lor IR în fig. 21—36.

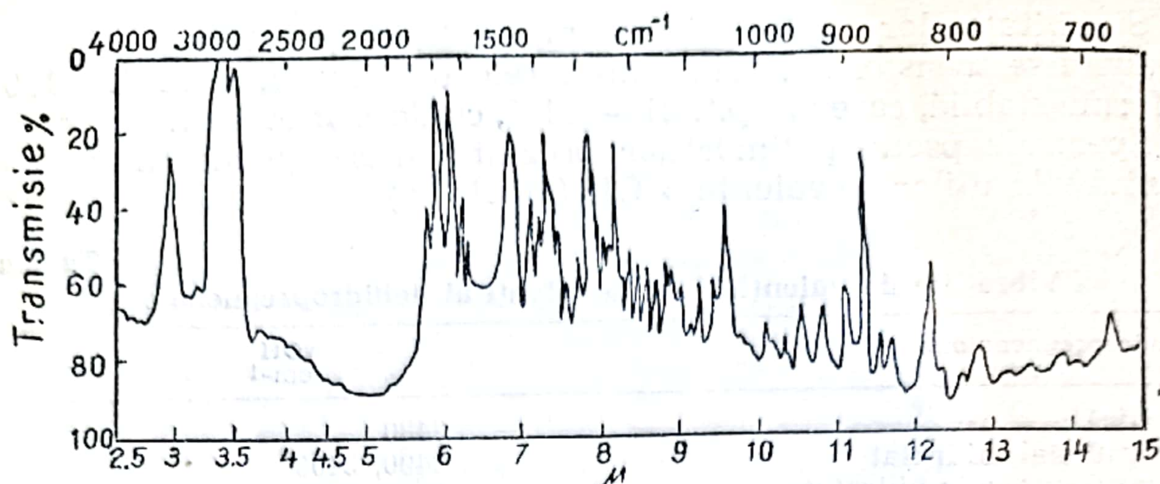


*Fig. 21** — Prednison acetat, forma A

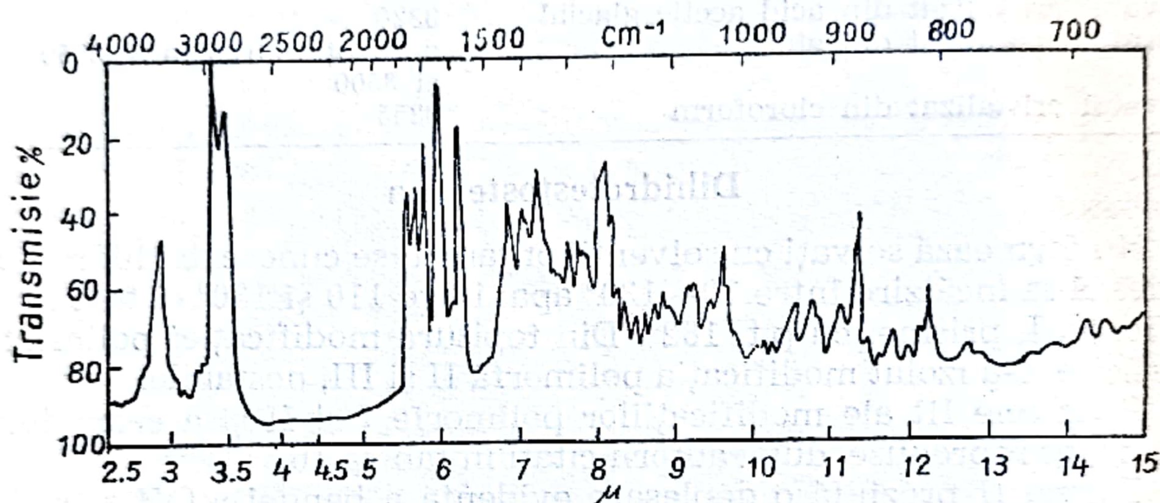


*Fig. 22** — Prednison acetat, forma B

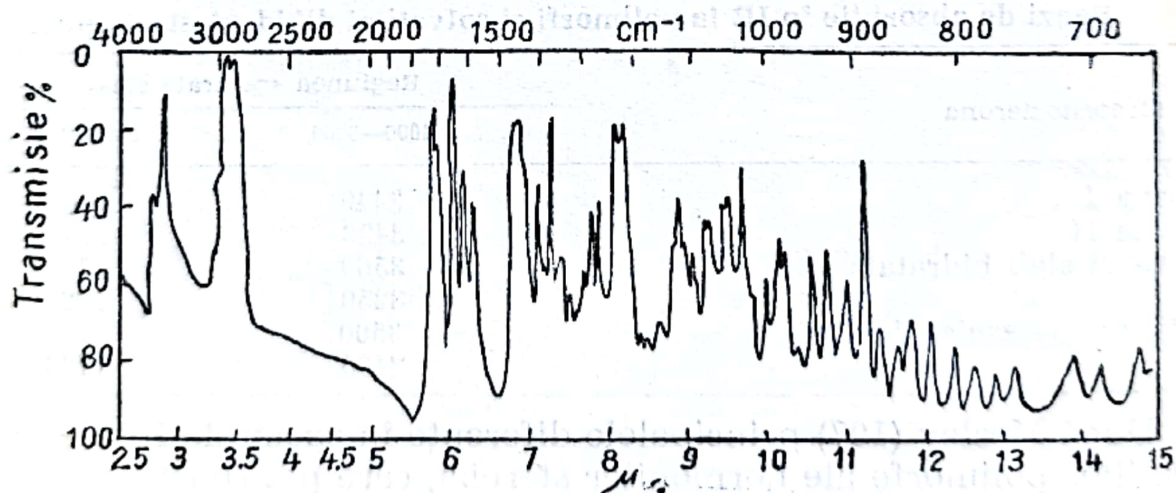


*Fig. 23** — Dexamethason acetat, forma A

(*) (după R. J. MESLEY, 107)

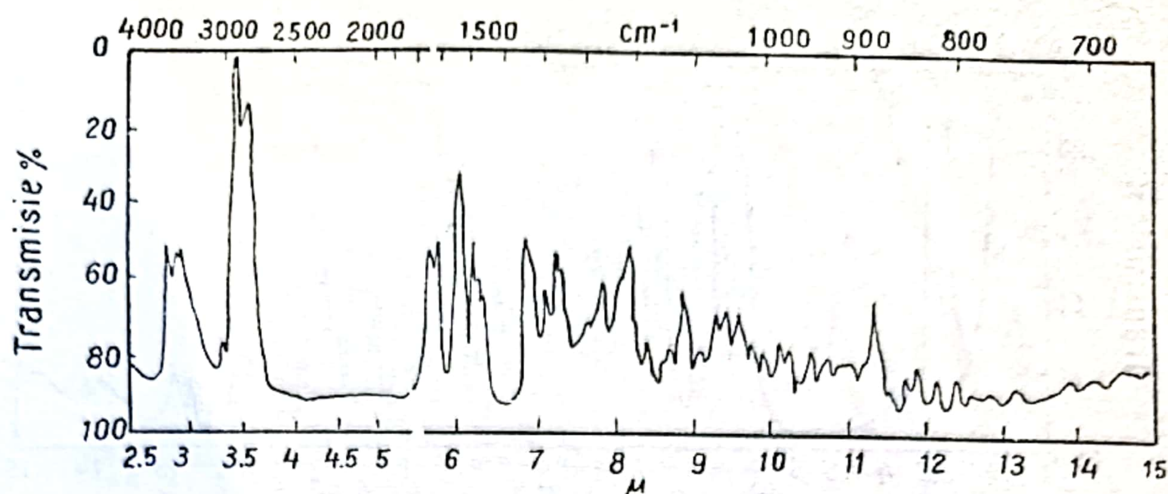


*Fig. 24** — Dexamethason acetat, forma B (include urmă de formă D)

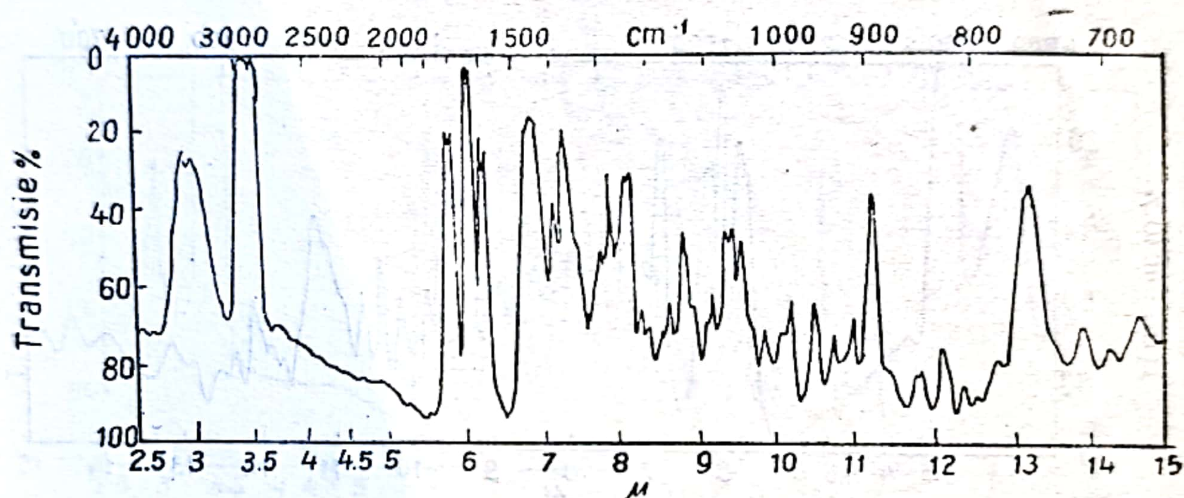


*Fig. 25** — Dexamethason acetat, forma C

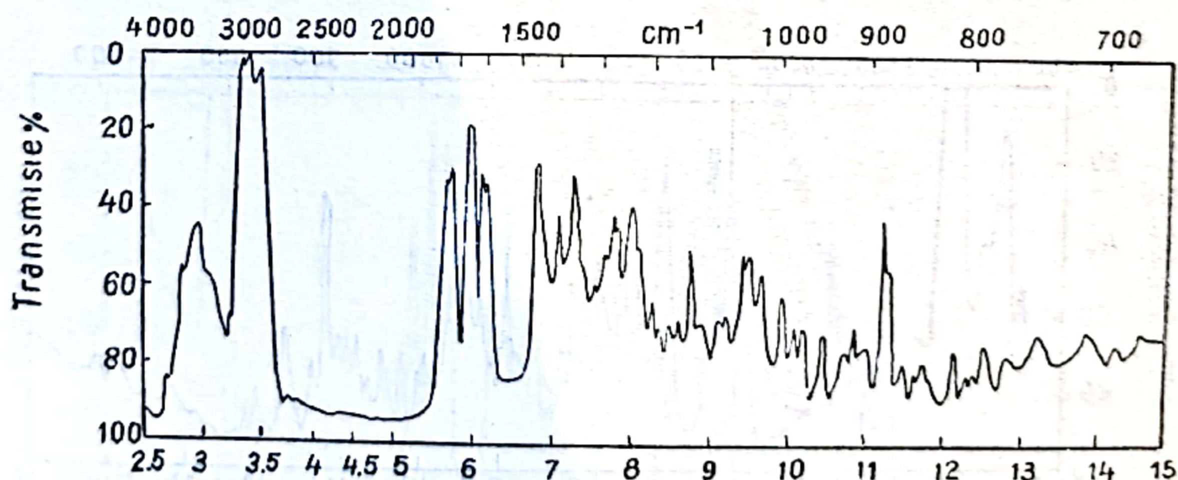


*Fig. 26** — Dexamethason acetat, forma D (include urme de formă B)

(*) (după R. J. MESLEY, 107)

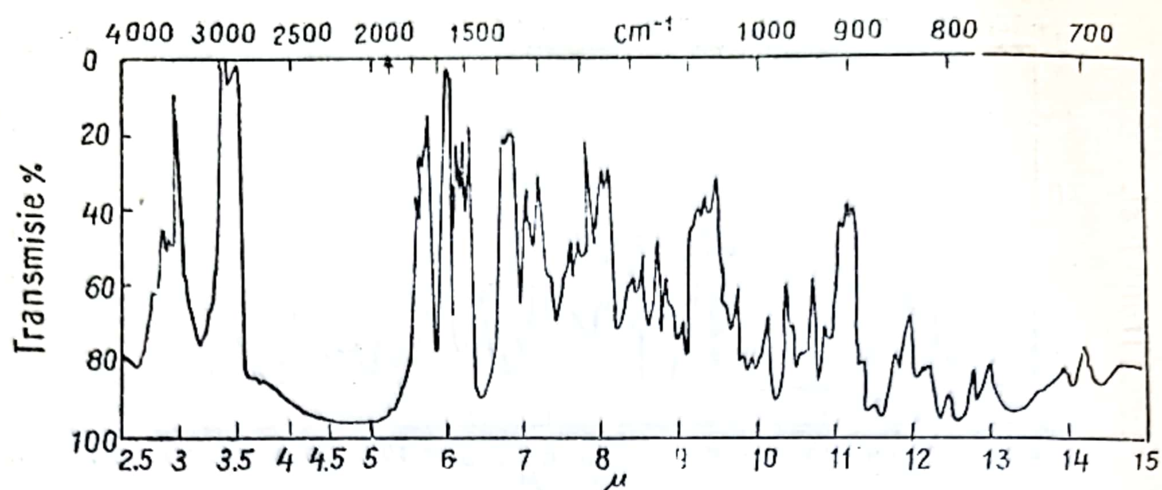


*Fig. 27** — Betamethason 21 acetat, forma A

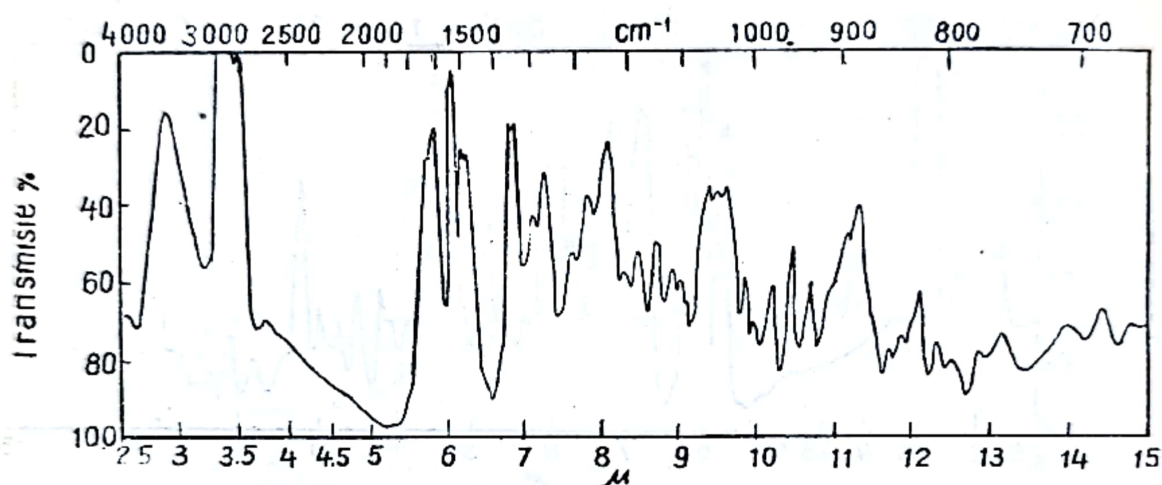


*Fig. 28** — Betamethason 21 acetat, forma B

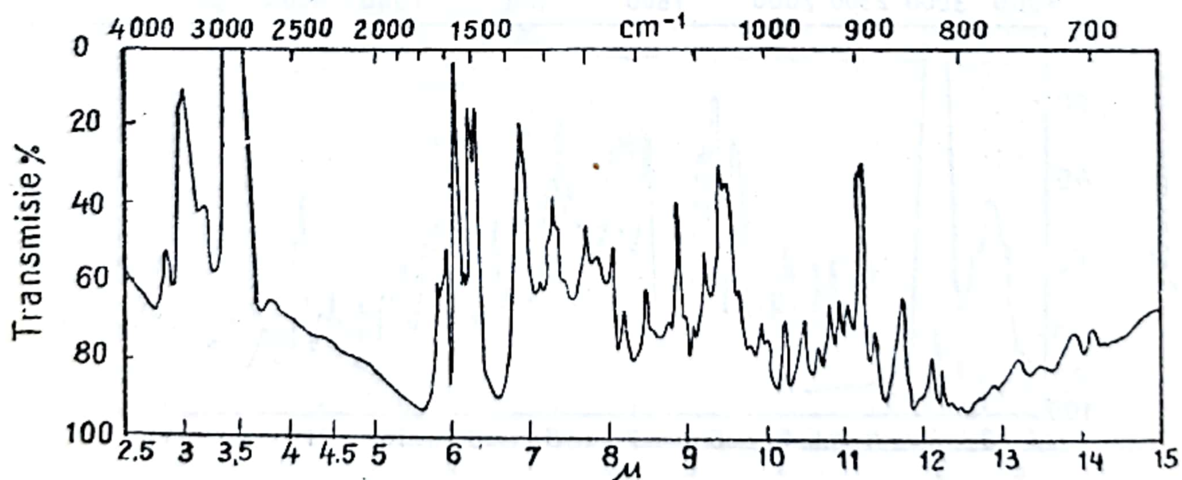


*Fig. 29** — Triamcinolona, forma A

(*) (după R. J. MESLEY, 107)

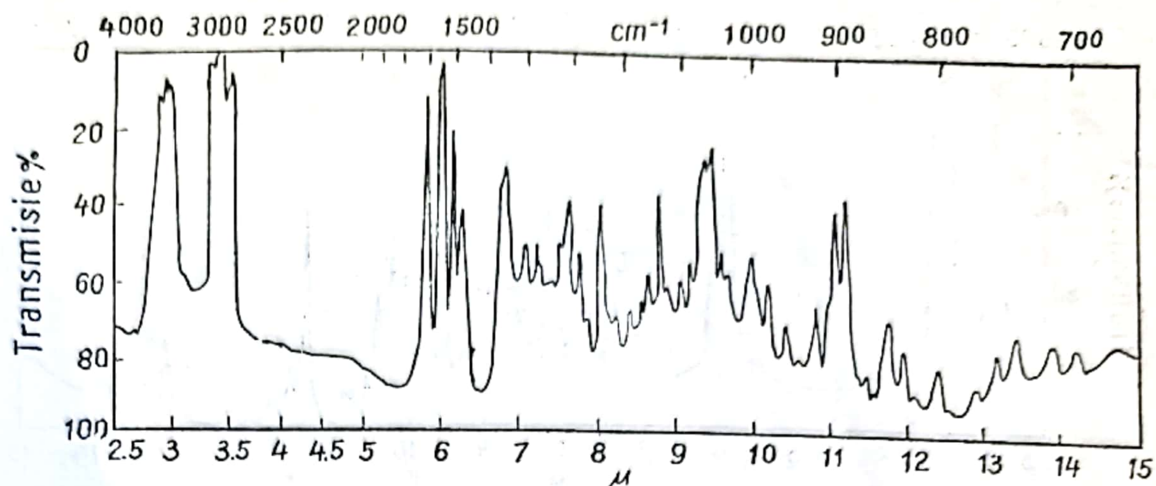


*Fig. 30** — Triamcinolona, forma B

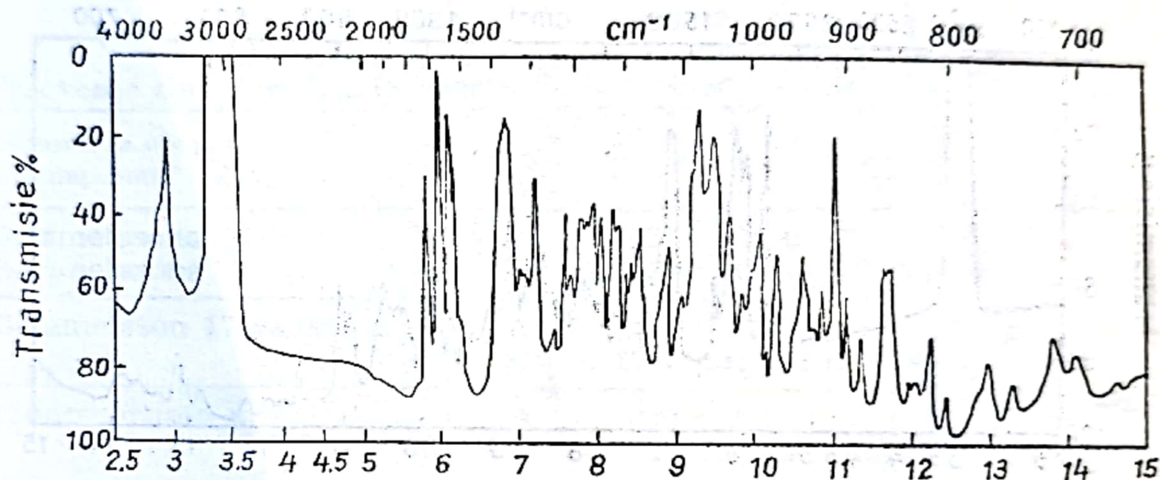


*Fig. 31** — Fluocinolona acetonid, forma A

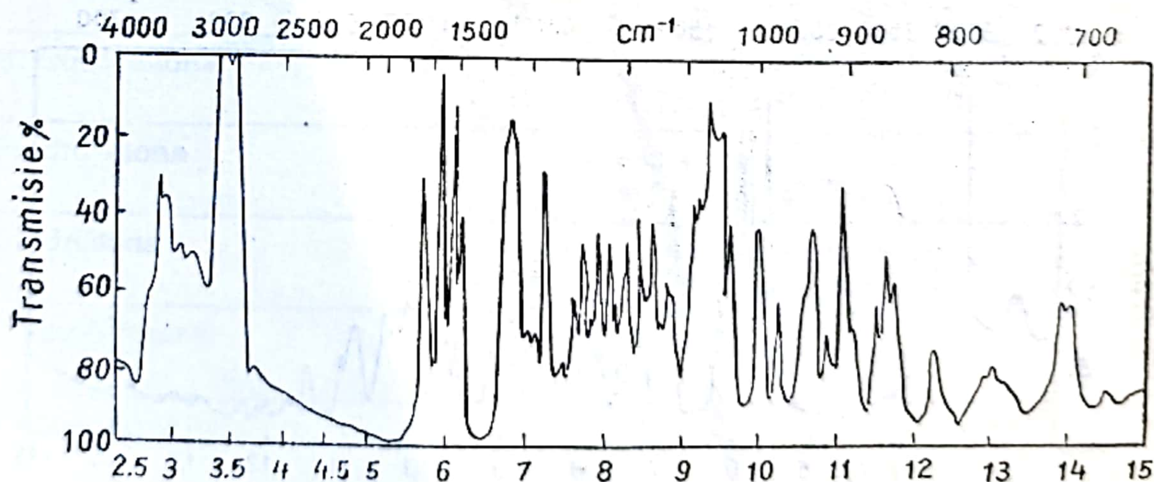


*Fig. 32** — Fluocinolona acetonid, forma B

(*) (după R. J. MESLEY, 107)

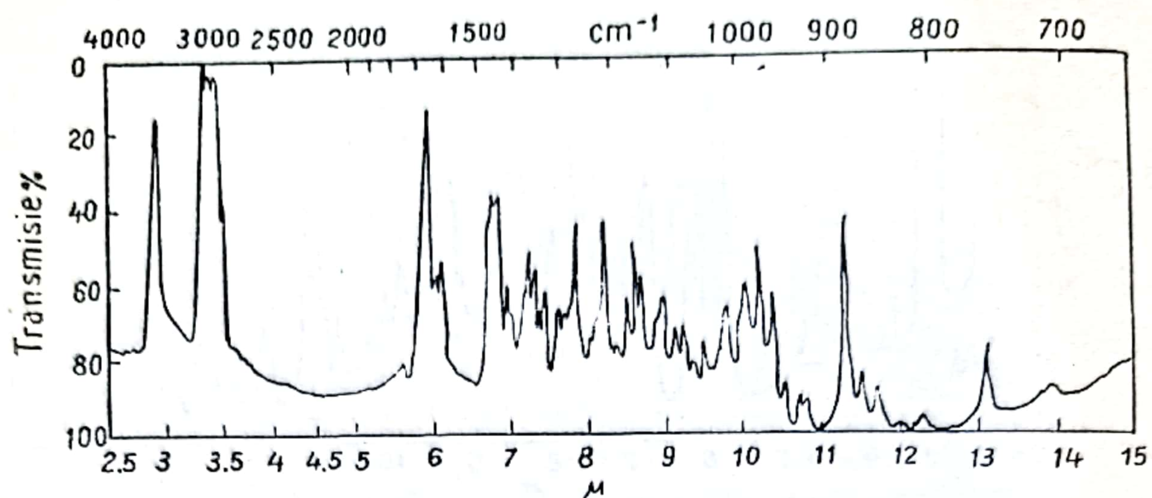


*Fig. 33** — Norethandrolona, forma B

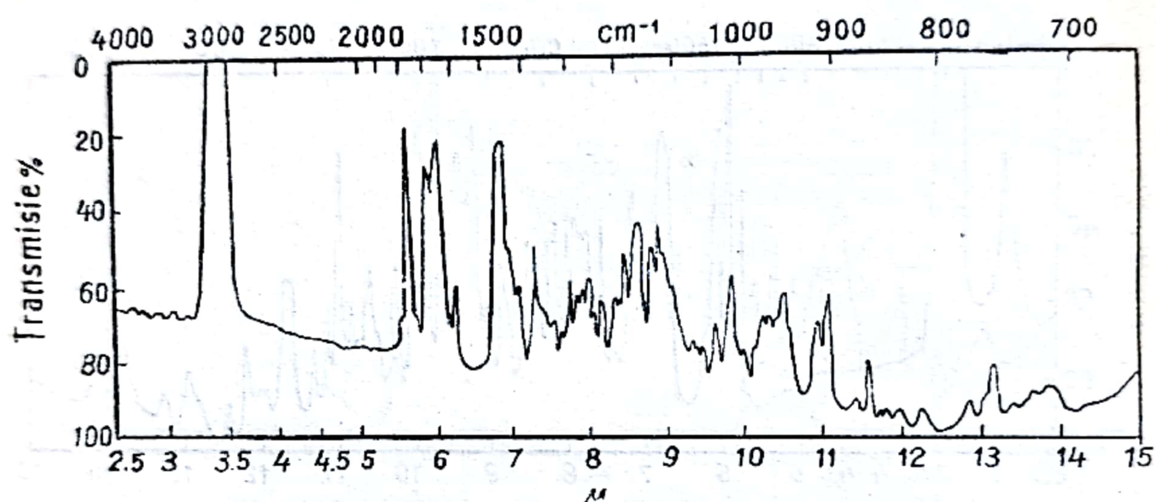


*Fig. 34** — Spironolactona, forma A

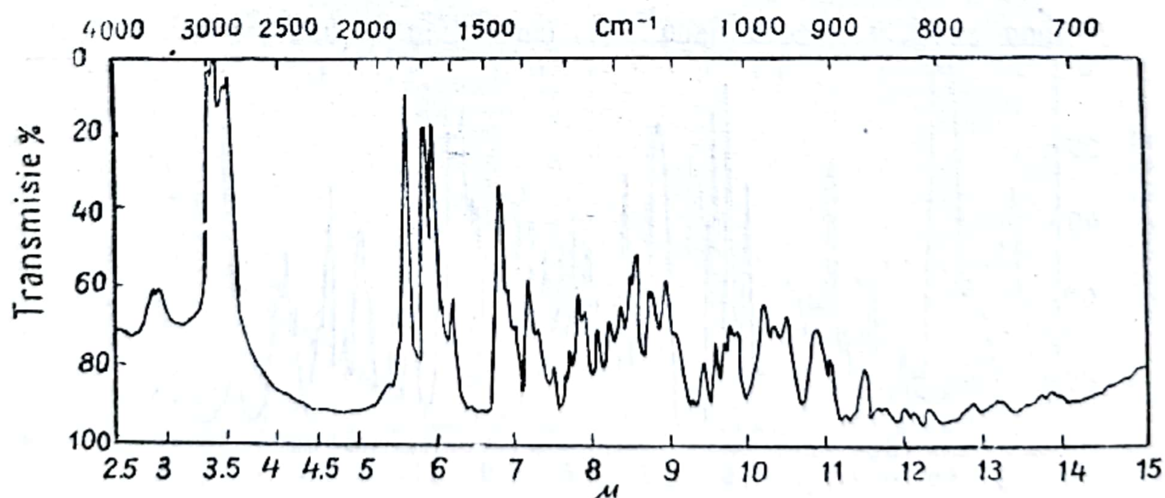


*Fig. 35** — Spironolactona, forma B

(*) (după R. J. MESLEY, 107)

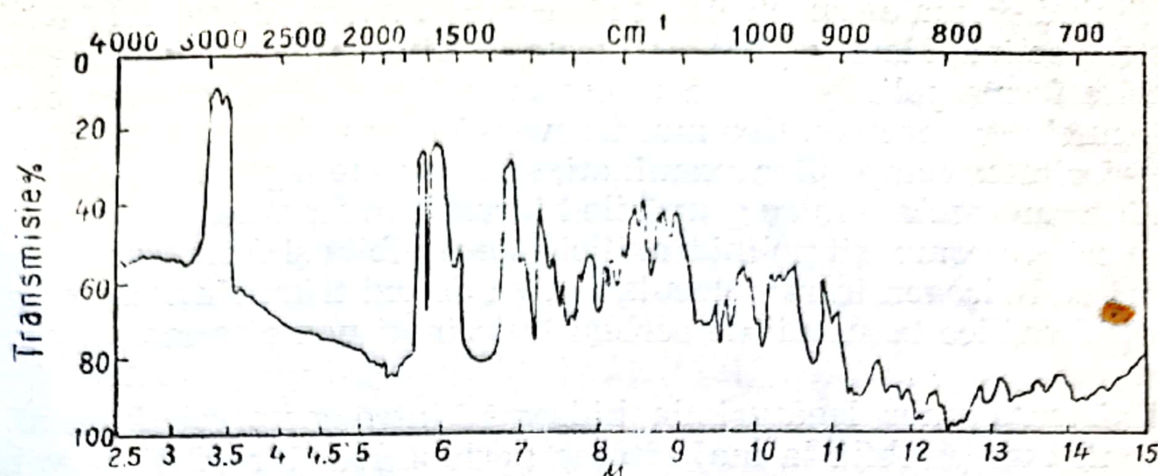


*Fig. 36** — Spironolactona, forma C
(*) (după R. J. MESLEY, 107)

Tabela 17

Frecvențe caracteristice în spectrele IR a unor hormoni steroizi medicamentoși

Denumirea comună internațională (DCI)	Forma poli-morfă	Frecvențe în cm^{-1}
Betametasona	A	902 i; 887 u
Betametasona	B	887 i; 900 și 907 u.
Betametason 17-valerianat	A	1733 și 1712 p ; 875—915 p
	B	1721 pu; 886 b.l; 899 u
Fludrocortison-acetat	A	3440 și 3350 p.d; 1736s, 1715s, 1650 vs, 1629 vw, 1274 p.i.
	B	3520m, 3380s, 3300sh, 1758s, 1742sh, 1727s, 1647vs; 1238 și 1226 p.d.
	C	3410 l, 1475sh, 1724s, 1653vs
	D	3470 p.u, 1754s, 1721s, 1658vs, 1616 m
Hidrocortizona	A	Nu absoarbe în jur de 760 p.d. la 761
	B	și 752 (Chf)
Prednisolona	A	888 i, 889
	B	903 i, 899 și 894 u
Prednisona	A	Lipsă bandă intensă 750
	B	749 i (Chf)
Progesterona	A	870 i
	B	864 i
Testosterona	A	870 i
	B	864 i
	C	881 i

i=intens; u=umăr; p=pic; p.u=pic unic; b.l=bandă lată; p.i=pic intens; l=lat.

Ţinînd seama de spectrele IR ale celor 35 hormoni steroizi, studiaţi în stare solidă, Mesley (107), socoteşte că diferenţele structurale între diferite forme polimorfe se datoresc unor tipuri diferite de asocieri a moleculelor respective. Cea mai frecventă formă de asociere, întîlnită la majoritatea compuşilor examinaţi, se datoreşte legăturilor de hidrogen intermoleculare între grupările hidroxil, cu formare de dimeri sau polimeri. La compuşii polihidroxilici este posibilă şi formarea unor legături de hidrogen intramoleculare. Aşa de ex. triamcinolona cu grupări hidroxilice la atomii de carbon învecinaţi poate forma un pentaciclu.

Existenţa unor legături de hidrogen între gruparea hidroxil şi carbonil este posibilă la majoritatea hormonilor steroizi şi pare probabilă la hidrocortizon şi derivaţii lui. De asemenea nu este exclusă formarea unor legături de hidrogen intramoleculare între grupările 17 α-hidroxil şi 20-ceto.

Exceptînd formarea unor legături de hidrogen cu atomul de oxigen, se pot întîlni legături de hidrogen prin atomul de fluor la hormonii steroizi care conţin fluor. Astfel există unele dovezi privitoare la formarea unor astfel de legături de hidrogen intramoleculare între grupările 11-β-hidroxi şi 9-α-fluor.

În cazul progesteronei şi spironolactonei (formulele III şi IX) care nu conţin grupări hidroxil în molecula lor, forma principală de asociere o constituie, probabil, interacţiunea dipolară dintre două grupări carbonil. Astfel de asocieri au fost demonstrate la cetone (ciclopentanona) de către Baker (123) încă din 1956, şi observate la formele A ale testosteronei şi norethandrolonei (124).

Cu toate asemănările spectrelor IR ale hormonilor steroizi, datorită unor grupări comune (hidroxil şi carbonil) şi a asocierilor de acelaşi tip, totuşi spectroscopia IR poate oferi, după Mesley (107) indicaţii privitoare la structurile unor forme individuale, după cum urmează:

Acetatul de prednisonă. Banda datorită grupării 20-ceto de la modificaţia polimorfă A (fig. 21) este neobişnuit de joasă, şi nu se separă de cea a grupării 11-ceto de la 1706 cm^{-1}. În mod analog banda $C=O$ a esterului nu apare decît la 1739 cm^{-1}, ceea ce poate indica o întrerupere a efectului de cuplare normală a celor două grupări carbonilice. Banda de la 1626 cm^{-1} datorită legăturii duble din poziţia 4 este deosebit de intensă, în timp ce cea de la 1605 cm^{-1} datorită 1-en este puţin semnificativă; aceste fapte s-ar datora unei asocieri intermoleculare

---

(123) A. W. BAKER — *J. Phys. Chem.*, 60, 1660 (1956).
(124) R. N. JONES, C. SANDORFY — Chemical Applications of Spectroscopy, Ed. W. West, vol. 9, p. 294 (1956).

între grupările ceto din pozițiile 3 și 20. În astfel de cazuri se observă și existența unui dublet pronunțat la 1284 și 2176 cm^{-1}.

Acetatul de dexametasonă. Modificația polimorfă A nu formează dimeri asociați prin legături de hidrogen, benzile de la 3590 și 3520 cm^{-1} datorîndu-se grupărilor OH libere (fig. 23—25). Banda intensă de la 1631 cm^{-1} poate indica formarea unei legături de hidrogen între gruparea 11β-hidroxil și gruparea 3-ceto, ca și în hidrocortizon. De altfel prezența benzii de la 1107 cm^{-1}, absentă la celelalte trei forme polimorfe, susține această posibilitate și indică inexistența unei legături intramoleculare între grupările 11-β-OH și 9-α-fluor.

Hidrocortizona. La ambele forme polimorfe frecvența benzilor 3-ceto este joasă, se găsește la 1642 respectiv 1645 cm^{-1} și se observă la majoritatea 4-en-3-cetonelor care conțin o grupare hidroxil în 11 β și se datorește probabil unei legături de hidrogen intermoleculare între grupările 11β -hidroxil și 3-ceto (174).

Cu excepția hidrocortizonei care formează un adduct cu cloroformul și a fludrocortizon-acetatului în care prezența atomului de fluor oferă și alte posibilități de formare de legături de hidrogen, la nici unul din compușii care conțin o astfel de asociere de grupări, nu se întîlnește polimorfismul; o astfel de structură este deosebit de stabilă.

Hidrocortizon acetatul. Banda 3-ceto, situată la numere de unde inferioare hidrocortizonului, este asociată prin legături de hidrogen cu cea a grupării 4-en de la 1631 cm^{-1}.

Hidrocortizon hidrogen succinat. Banda intensă de la 1623 cm^{-1} indică existența unei legături de hidrogen cu gruparea 3-ceto.

Hidrocortizon sodiu succinat. Poziția benzii 3-ceto este normală, și nu apare la acest grup o legătură de hidrogen.

Cortizon acetatul (p. 77).

Fludrocortizon acetatul. Banda 3-ceto a formelor polimorfe A, B și C se găsește la o frecvență destul de joasă și nu se resolvă cu banda 4-en. Forma A a acetatului și a derivatului 20-ceto prezintă de asemenea benzi joase și prin analogie cu forma A a acetatului de prednisonă se poate presupune o asociere între grupările 3 și 20-ceto. Există și o bandă intensă la 1274 cm^{-1} care prezintă un umăr la 1285 cm^{-1}. La modificația polimorfă B, benzile grupări acetat și 20-ceto se găsesc la numere de undă superioare, iar cea a grupării 3-ceto la numere de undă inferioare (1647 cm^{-1}) și se datorește probabil existenței unei legături cu gruparea 11β -hidroxil ca și în hidrocortizon. Prezența unei benzi de intensitate medie la 1110 cm^{-1} susține această presupunere și sugerează că gruparea hidroxil din poziția 11 β nu este legată de atomul de fluor din 9α, așa cum, probabil se întîlnește la celelalte forme polimorfe ale acetatului de fludrocortizon.

Testosterona. Forma A prezintă o bandă de absorbție care este determinată de grupul 3′-ceto- și care are două maxime, respectiv la 1664 și 1657 cm^{-1}. Se consideră o asociație dipolară prin intermediul grupărilor carbonil. Cele două benzi care apar la 3530 și 3370 cm^{-1}, s-ar datora formării unui dimer cu o singură punte între grupările hidroxil din moleculele adiacente.

Metiltestosterona. Benzile care apar la 3550 și 3421 cm^{-1} se atribuie dimerului cu o singură punte și pot fi atribuite grupărilor OH libere, respectiv legate.

Fluoximetesterona. Prezența benzii intense la 1626 cm^{-1} și a unei benzi la 1112 cm^{-1}, sînt asemănătoare cu legătura dintre grupările hidroxil 11β și 3-ceto ca și în cazul hidrocortizonului.

Norethandrolona. În cazul formei A singura absorbție a grupării OH apare la 3550 cm^{-1}, ceea ce indică absența legăturii de hidrogen, grupul 3-ceto producînd o maximă dublă la 1658 și 1647 cm^{-1}, comparabilă cu cele două benzi observate de Baker (125), în spectrul R.M.N. al ciclopentanonei lichide. El a atribuit aceste benzi interacțiunii dipolare a grupărilor ceto în moleculele adiacente. În forma aceasta, banda situată la 1152 cm^{-1} care este asociată cu grupările hidroxil 17β legate, este înlocuită de o bandă intensă la 1096 cm^{-1}, atribuită grupării OH, liberă.

În forma B absorbția grupării OH, se situează la 3380 cm^{-1}, fapt care concordă cu asociația polimerică, iar banda situată la 1152 cm^{-1}, produce doar o absorbție slabă la 1093 cm^{-1}.

Ethiniloestradiolul. Forma A prezintă absorbții la 3610 și 3500 cm^{-1}, dintre care banda cu frecvență mai mare se atribuie grupării OH libere, în afara unei benzi mai late situată aproape de 3350 cm^{-1}. Din aceste observații se poate spune despre gruparea etinil, că este probabil ca benzile de frecvență mai mare să fie asociate cu gruparea OH fenolică.

Forma B prezintă doar o singură bandă lată centrată la 3390 cm^{-1}, iar benzile mai puțin intense situate la 1689 și 1623 cm^{-1}, se datorează probabil grupării ceto și dublelor legături conjugate, benzi observate și în cazul unei forme a oestradiolului (126).

În ceea ce privește viteza de dizolvare a solvaților și deci absorbția lor în organism, ea este diferită.

Hamlin și col. (127) au urmărit viteza de dizolvare *in vitro* a formelor polimorfe I și II ale metilprednisolonei sub formă de tablete cu

---

(125) A. W. BAKER — *J. Phys. Chem.*, 60, 1660 (1956).
(126) E. SMAKULA, A. GORI and H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).
(127) W. E. HAMLIN, E. NELSON, B. E. BALLARD, J. G. WAGNER — *J. Pharm. Sci.*, 51, 432 (1962).

suprafață constantă, prin patru metode diferite, comparînd-o cu viteza de dizolvare *in vivo*, prin implantarea tabletelor la șobolani, după metoda lui Ballard și Nelson (48).

Din datele experimentale obținute autorii citați (127, 48) au constatat că viteza de dizolvare *in vivo* a formei II a fost de 1,2 ori mai mare decît cea a formei I, formă mai stabilă termodinamic la temperatura camerei.

In vitro viteza de dizolvare a formei II comparativ cu forma I depinde de viteza de agitare a soluției. La o agitare foarte slabă forma II se dizolvă cu o viteză de 1,53 ori mai mare decît forma I, la o agitare mai intensă (6 rotații pe minut), dizolvarea formei II a fost de 1,3 ori mai mare decît a formei I; aceste diferențe au dispărut la o agitare mai intensă (12 rotații pe minut).

Utilizînd metoda implantării tabletelor, Ballard și Biles (128) au arătat că absorbția solvaților în organism este diferită.

Așa de exemplu în cazul terțiar-butil-acetatului de prednisolonă, solvatul care conține o moleculă de etanol este de 4—5 ori mai ușor absorbit comparativ cu forma polimorfă anhidră sau cu hemisolvatul care conține 1/2 moleculă de acetonă.

În mod analog în cazul terț-butil-acetatului de hidrocortizon, absorbția solvaților este superioară formei anhidre. Diferențe sensibile se observă chiar la formele polimorfe ale aceluiași solvat; așa de exemplu solvatul etanolic există sub două forme cristaline, dintre care una se resoarbe de 4 ori mai repede decît celelalte prin implantare.

Influența formelor polimorfe asupra vitezei de absorbție a terț-butilacetații de hidrocortizonă și de prednisolonă, după implantare la șoareci, după Ballard și Biles (128) se poate urmări în tabela 18.

Tabela 18

Absorbția polimorfilor prednisolonei și hidrocortizonei TBA

Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață mg/cm²/oră	Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață mg/cm²/oră
Prednisolonă TBA		*Hidrocortizon TBA*	
Forma I (anhidră)	$1,84 \times 10^{-3}$	Forma I (solvatul monoetanolic)	$1,83 \times 10^{-3}$
Forma II (solvatul monoetanolic)	$8,70 \times 10^{-3}$	Forma II (solvatul monoetanolic)	$7,32 \times 10^{-3}$
Forma III (solvatul hemiacetonic)	$2,20 \times 10^{-3}$	Forma III (solvatul hemicloroformic)	$7,40 \times 10^{-3}$
		Forma IV (forma anhidră)	$4,74 \times 10^{-3}$

(128) B. E. BALLARD, J. A. BILES — *Steroids*, 4, 273 (1964).

J. Haleblian și W. Mc Crone (3, 129), studiind proprietățile fizice și activitatea biologică a fluoprednisolonei descriu o formă amorfă și șase forme cristaline, dintre care trei solvați (doi clartrați cu cîte o moleculă de apă și un dizolvat de terțiar-butilamină) și trei trimorfi anhidri, care prezintă viteze de dizolvare și resorbție diferite. Așa, de exemplu, din determinarea vitezei de solubilitate *in vitro*, efectuată de autori, folosind un aparat Wruble, la 23° cu 6 rotații pe minut, au constatat că între forma anhidră I, cu cea mai mare solubilitate și forma α-monohidratată cu cea mai redusă, raportul vitezei de dizolvare a acestor forme a fost de 2,24. Forma anhidră III are o solubilitate superioară formei anhidre II (fig. 37) și tabela 19.

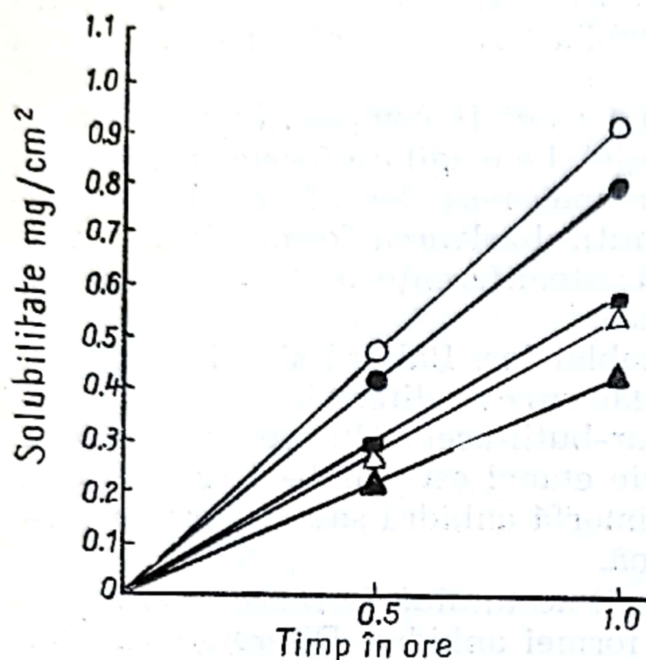


Fig. 37 — **Solubilitatea în apă a fluoprednisolonei la 25°C și 6 ϑ p.m.i.o = forma I, ●=forma III, ■=forma II, △, α — monohidrat (după Haleblian și col., 3).**

Viteza de dizolvare *in vivo* și *in vitro* a fluprednisolonei a fost corelată cu răspunsul ei farmacologic — atrofia cortexului suprarenal — la șobolani. Din datele obținute și redate în tabela 20 se constată că între formele extreme, forma polimorfă I, cu cea mai mare solubilitate și activitate biologică și forma de α-monohidrat, forma etalon, cea mai stabilă și mai puțin activă, solubilitatea poate varia de 1,6 ori, iar activitatea de 1,46 ori.

Tabela 19

Viteza de dizolvare in vivo a formelor polimorfe ale fluprednisolonei

Formă cristalină	Viteză de dizolvare, *in vivo*, mg/cm²/oră	Raport față de α-monohidrat
I	0,237	1,61
III	0,209	1,42
II	0,186	1,26
β - monohidrat	0,162	1,10
α - monohidrat	0,147	1,00

(129) J. HALEBLIAN, R. T. KODA, J. A. BILES — *J. Pharm. Sci.*, 60, 1485 (1971).

Tabela 20

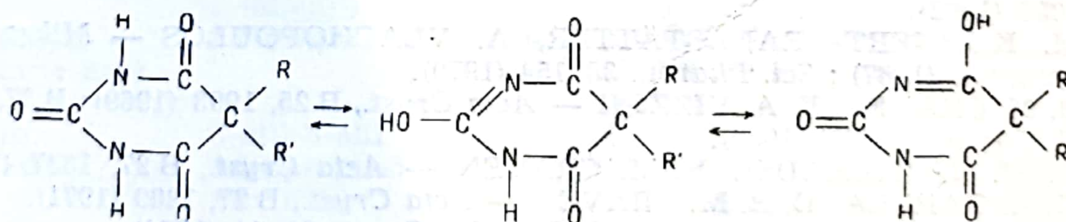
Viteza de dizolvare in vitro şi in vivo a formelor polimorfe ale fluprednisolonei şi atrofia cortexului suprarenal

Forma cristalină	Viteză dizolvare *in vitro*, la 23°C, cu 6 r.p.m. mg/cm²/oră	Raport*	Viteză dizolvare *in vivo* mg/cm²/oră	Raport*	Atrofia cortexului suprarenal	
					g glandă atrofiată /g greutate şobolan / oră $\times 10^{-7}$	Raport
Forma I	0,917	2,24	0,237	1,61	8,05	1,46
Forma III	0,804	1,96	0,209	1,42	7,09	1,28
Forma II	0,571	1,39	0,186	1,26	6,57	1,19
β-monohidrat	0,527	1,29	0,162	1,10	6,11	1,11
α-monohidrat	0,410	1,00	0,147	1,00	5,52	1,00

* Comparativ cu α — monohidratul.

DERIVAŢII BARBITURICI

Nucleul de bază al derivaţilor barbiturici îl constituie acidul barbituric în care cei doi atomi de hidrogen de la atomul de carbon din poziţia 5 a nucleului sînt înlocuiţi cu radicali alchilici sau arilici; ei prezintă tautomeria ceto-enolică (I, II).



Introduşi în terapeutică încă din 1903 (barbitalul = veronalul), aceste substanţe au o acţiune hipnotică, sedativă şi anticonvulsivantă. Tiobarbituricele în care atomul de oxigen de la atomul de carbon 2 este înlocuit cu un atom de sulf au o acţiune anestezică.

Polimorfismul este frecvent întîlnit în clasa acizilor barbiturici şi derivaţilor lor. A fost studiat detailat de către Huang (130), Jerslev (131, 145, 146), Manning şi colab. (132), Cleverley (133), Cleverley şi Williams (134), Paulig şi col. (135), Goenechea (136), Mesley (137), Mesley şi Clementis (138), Kuhnert-Brandstätter şi col. (139, 140, 141), folosind metode diferite ca difracţia razelor X, spectroscopia IR, microscopia termică.

Structura cristalină a unor derivaţi barbiturici medicamentoşi a fost determinată de către Craven şi col. (142, 143, 144).

Incidenţa polimorfismului în clasa derivaţilor barbiturici poate fi urmărită în tabela 21.

Metodele de preparare ale modificaţiilor polimorfe ale barbituricelor, descrise detailat de diferiţi autori ca Huang (130), Cleverley şi col. (134), Mesley, Clements şi col. (138), Kuhnert-Brandstätter şi col. (139, 140, 141) etc., includ cristalizarea din soluţii, topituri la diferite temperaturi, sublimare pe suprafeţe la temperaturi diferite sau sublimare în vid (146). După Köfler (147, 148), modificaţiile metastabile se formează la distanţe mai mari ale suprafeţei de sublimare şi după un timp relativ scurt de sublimare, în timp ce modificaţiile polimorfe mai stabile cristalizează la distanţe mai mici ale suprafeţei de sublimare.

---

(130) T. Y. HUANG — *Acta Pharm. Int.*, 2, 43, 95, 173, 289, 317, 361 (1951).
(131) E. J. HANSEN, B. JERSLEV — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 27, 261 (1953); 28, 220 (1954).
(132) J. J. MANNING, K. P. O'BRIEN — *Bull. Narcot.*, 10 (1), 25 (1958).
(133) B. CLEVERLEY — *Analyst*, 85, 582 (1960).
(134) B. CLEVERLEY, P. P. WILLIAMS — *Tetrahedrom*, 7, 277 (1959).
(135) C. PAULIG, H. GANSAN, P. KNORR, L. ERBE — *Z. analyt. Chem.*, 193, 28 (1963).
(136) S. GOENECHEA — *Z. analyt. Chem.*, 218, 416 (1966).
(137) R. J. MESLEY — *Spectrochim. Acta*, 26 A, 1427—1448 (1970).
(138) R. J. MESLEY, R. L. CLEMENTS, B. FLAHERTY, K. GOODHEAD — *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 329—340 (1968).
(139) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. VLACHOPOULOS — *Mikrochim. Acta*, 2, 14 (1967).
(140) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. AEPKERS — *Mikrochim. Acta*, 1041, 1055 (1962).
(141) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. VLACHOPOULOS — *Mikrochim. Acta*, 201 (1967); *Sci. Pharm.*, 38, 154 (1970).
(142) B. M. CRAVEN, E. A. VIZZINI — *Acta Cryst.*, B 25, 1993 (1969); B 27, 1917 (1971); B 25, 1978 (1969).
(143) B. M. GATHEHAUSE, B. M. CRAVEN — *Acta Cryst.*, B 27, 1337 (1971).
(144) G. L. GARTLAND, B. M. CRAVEN — *Acta Cryst.*, B 27, 1209 (1971).
(145) R. HEIZ, B. JERSLEV — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 28, 11 (1954).
(146) B. JERSLEV, E. J. RAVN-JONSEN — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 34, 153 (1960).
(147) A. KÖFLER, R. FISCHER — *Arch. Pharm.*, 273, 483 (1935).
(148) L. KÖFLER, A. KÖFLER, Thermomikromethoden für Bestimmung organischer Stoffe und Stoffgemische, Verlag Chemie, Weinheim (1954).

Polimorfismul derivaților barbiturici medicamentoși

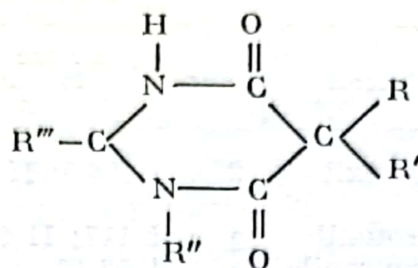


Tabela 21

Denumire	Substituenți	Forme polimorfe în stare solidă p.t., °C		Bibliografie
Allobarbital (Dial)	5,5-dialil	2	I 174; II ~ 122	139
Alphenal	5-alil-5-fenil	6	I 159; II 133; III 130; IV 129; V 128; VI 126	140
Amobarbital (amital)	5-etil-5-isoamil	2	I 156; II 151 I 154-156*; II 160-162*	134, 137 140*, 142
Aprobarbital (Numal)	5-alil-5-isopropil	4	I 142; II 139; III 133; IV 130	140
Barbital (Veronal)	5,5-dietil	6	I 190; II 183; III 181; (183, IV 179; V 176*; VI 159* (181)*	130*, 138, 140, 137, 153, 150, 141, 142
Bromaprobarbital (Noctal)	5-isopropil-5-β-bromalil	5	I 183, 5; II 180; III 179, IV ~ 127; V ~ 123	139, 140
Butobarbital (Saneril)	5-etil-5-butil	3	I 127; II III	133
Buthalital (Baytinal)	5-alil-5-(2-metil-propil) 2-tio		I 148; II 117	140
Cyclobarbital (Phanodorm)	5-etil-5-ciclo-hexonil	2	I 173; II 161	140
Cyclopal	5-alil-5-(2-ciclo-pentenil)	4	I 140; II 126; III 124; IV 115	140
Delvinal	5-etil-5-(1-metil-1-butenil)	3	I 165; II 129; III 106	139 139, 140
Di-n-propil barbituric acid	5,5-propil	6	I 148; II 146; III 126; IV 120; V 105; VI 105; VII 85	.
Dormin	5-etil-5-alil	6	I 160; II 147; III 137;	140
Dormovit	5-isopropil-5-furfuril	2	IV 129; V 117; VI 108 I 172; II 146	140
Eldoral	5-etil-5-piperidin	3	I 217; II 210; III 204	140
Heptabarbital (Medomin)	5-etil-5-(1-ciclo-heptenil)	8	I 174; II 150; III 145; IV 143; V 141; VI 137; VII 127; VIII 100	140
Hexobarbital	5-metil-5-(1-ciclo-hexenil) 1-metil	2	I 146; II	140

(continuare)

Denumire	Substituenţi	Forme polimorfe în stare solidă p.t., °C		Bibliografie
Hexethal (Heberal)	5-etil-5-n-hexil	2	I 124,5; II	140
Kalypnon	5-etil-5-crotonil	2	I 117; II 90	140
Narcominal	5-alil-5-isopropil-1-metil	2	I 58-61	140
Nealbarbital	5-alil-5-neopentil	2	I ; II	137
Pentobarbital (Neambutal)	5-etil-5-(1-metil-butil)	3	I 129; II 114; III 108; IV	134, 137
Pernocton	5-(1-metilpropil)-5-β-bromalil	3	I 131; II 128; III 104	140 140
Phenobarbital (Luminal)	5-fenil-5-etil	11	I 176; II 174; III 167; IV 163; V 160; VI 157; VII 153; VIII 141; IX 133; X 126; XI 112	137, 138, 140, 130, 134, 156
Rectidon	5(1-metilbutil)5-bromalil	2	I 155-164	140
Rutonal	5-metil-5-fenil	2	I 226; II 200	140
Sandoptal	5-alil-5-isobutil	2	I 139; II	140
Thialbarbital (Kemital)	5-alil-5(1-ciclo-hex-1'enil) 2-tio	3	I 145; II 125; III	137
Thiamilal (Surital)	5-alil-5(1-metil-butil) 2-tio	2	I 137 ; II	140
Thiopentobarbital (Pentotal)	5-etil-5(1-metil-butil) 3-tio	2	I 160 ; II	137
Vinilbarbital	5-(1-metilbutil)-5-vinil	2	I, II } 82-90	141

* B. M. Craven, E. A. Vizzini, Acta Cryst., B 25, 1993 (1969)

Studiind polimorfismul a 16 derivaţi 5,5-disubstituiţi ai acidului barbituric şi corelînd datele spectrale IR cu structura şi acţiunea lor asupra s.n.c., Mesley (137) descrie în felul următor obţinerea formelor polimorfe ale derivaţilor barbiturici cercetaţi :

Amobarbital

I. Încălzirea modificaţiei polimorfe II la 150°C.

II. Recristalizare din alcool 25%.

Barbital

I. Cristalizare din topitură.

II. Evaporarea soluţiei cloroformice la temperatura camerei.

III. Cristalizare prin topire între plăci de sticlă.

IV. Evaporare din soluţie apoasă de acetonă la temperatura camerei.

Butobarbital

I. Evaporare din soluţie cloroformică pe baia de apă.

II. Cristalizare din topitură suprarăcită.

Spectrele lor IR sînt greu de deosebit; Cleverley şi Williams (134) au indicat alte două forme polimorfe.

Nealbarbital

I. Evaporare pe baie de apă din soluţie acetonică.

II. Recristalizare din alcool 25%.

Pentobarbital

I. Încălzirea celorlalte modificaţii la 120°C.

II. Evaporare din soluţie de CCl_4 la temperatura camerei.

III. Cristalizare din topitură.

IV. Nu s-a putut obţine în stare pură; este prezent în amestecul obţinut prin evaporarea unei soluţii cloroformice la temperatura camerei.

Spectrele formelor I—III sînt greu de deosebit.

Phenobarbital

I. Încălzirea formei II peste 150°C.

II. Constituie produsul comercial obişnuit; încălzirea formei III la 140° timp de o oră.

III. Încălzirea formei XIII la 100°C, timp de 20 minute.

IV, V şi VI. Se obţin în anumite cazuri prin cristalizare din topitură în jur de 100°.

XII. Din forma XIII menţinută o săptămînă în exsicator cu H_2SO_4 conc. sau P_2O_5.

XIII. Precipitare prin acidulare din soluţie alcalină.

Thialbarbital

I. Încălzirea celorlalte modificaţii peste 120°C.

II. Încălzirea modificaţiei polimorfe III la 100°C.

III. Precipitare prin acidulare din soluţie alcalină.

Thiopentobarbital

I. Încălzirea modificaţiei polimorfe II peste 80°C.

II. Evaporare din soluţie de CCl_4 la temperatura camerei.

Amobarbitalul. Cleverley şi Williams (134) au descris două forme polimorfe ale *amobarbitalului*, notate cu I şi II. Prin recristalizare din alcool 25% în volume, conform indicaţiilor farmacopeii britanice, se obţine forma II.

Craven şi col. (142) au determinat structura lor cristalină. Forma I cu p.t. 154—156°, formează cristale monoclinice cu a = 21,48 ;

$b = 11,59$; $c = 10,37$ Å; $\beta = 97°,4$, grup spaţial $C_{2/c}$, $d = 1,167$ g/cm³. Forma II are p.t. 160—162°, este monoclinică cu $a = 10,281$; $b = 22,601$; $c = 11,679$ Å; $\beta = 109°,6$, grup spaţial $P\,2_{1/c}$ şi $d = 1,185$ g/cm³. Ambele forme conţin cite 8 molecule în fiecare celulă elementară.

Barbitalul prezintă, după Huang (130), 4 modificaţii polimorfe: modificaţia I (p.t. 190°) formează cristale trigonale stabile; II (p.t. 183°) cristale monoclinice, metastabile, III (p.t. 181°) şi IV (p.t. 179°) cristale monoclinice, nestabile.

Modificaţia polimorfă III a fost obţinută de Huang prin răcire lentă sub 170° dintr-o topitură subrăcită cu îndepărtarea capacului de acoperire la începutul solidificării. Între modificaţia IV şi III există un echilibru la aproximativ 135° confirmat şi de către Köfler (149) în cadrul studiului sistemului binar barbital-metilacetanilidă. La aproximativ 135°C forma I este mult mai stabilă, după care urmează, în ordinea descrescătoare a p.t. formele II, III şi IV; sub 135°C, această ordine este I, II, III şi IV; modificaţia III se transformă la aproximativ 95° în modificaţia II, iar modificaţia II în I la 135°C.

Modificaţia polimorfă III a barbitalului, separată dintr-o soluţie alcoolică sau din topitură, sub formă de ace monoclinice cu p.t. 181° este descrisă de către Köfler în 1948 şi de către Nogami şi col. (153) în 1969 în cadrul studiului întreprins privitor la solubilitatea în apă a modificaţiilor polimorfe ale barbitalului.

Büchi şi Perlia (150) menţionează tot 4 modificaţii ale barbitalului, caracterizate de Köfler, Huang şi Jerslev pe baza aspectului morfologic al cristalelor, p.t. şi a difracţiei razelor X.

Cleverley şi Williams (133, 134) au determinat spectrele de difracţie a razelor X şi spectrele IR ale modificaţiilor I, II şi IV; spectrul IR al formei IV ar fi identic cu cel al formei II (134) în timp ce după Mesley (137) el este diferit.

Mesley şi col. (138) au descris o a cincea modificaţie polimorfă a barbitalului, prezentă în cristalele mixte ale ciclobarbitalului.

Kuhnert-Brandstätter şi Aepkers (140) au indicat existenţa a 6 modificaţii polimorfe ale barbitalului pe baza analizei termice a sistemelor binare ale barbituricelor; ele au p.t.: I 190°C; II 183,5°; III 183°; IV 181°; V 176°; VI 159°C. Preparatul comercial este format de obicei din modificaţia III care se transformă prin încălzire în modificaţia I. La răcirea bruscă a topiturii se formează modificaţia IV sub formă de sferoliţi mari, cu fisuri diagonale caracteristice. Aceasta prin încălzire în

---

(149) A. KÖFLER — *Mikrochem. Acta*, 33, 4 (1948).
(150) J. BÜCHI, PERLIA — *Pharm. Acta Helv.*, 29, 265 (1954).

jur de 100° se transformă în modificaţia III, iar la o temperatură superioară se transformă în forma stabilă I. Formele V şi VI nu s-au putut izola sub formă de cristale individuale ci numai din amestecuri cu Thiothyr II (acid 5,5-dietil-2-tiobarbituric) pentru forma V şi Thiothyr I şi Inactin I (acid 5-etil-5-secbutil-2-tiobarbituric) pentru modificaţia polimorfă VI, cu care sînt izomorfi. Punctele de topire ale modificaţiilor V şi VI s-au determinat indirect prin prelungirea curbelor de topire a diagramelor barbital-thiothyr şi barbital-inanctin (141).

Un studiu detailat privind posibilitatea identificării modificaţiilor polimorfe ale barbitalului cu ajutorul spectrelor IR şi a spectrelor de raze X, se întîlneşte în două teze de doctorat recente (1971) de la Universitatea Frederich Alexander din Erlangen-Nürnberg (151, 152). Autorii citaţi (151, 152) consideră că regiunile spectrale 3300—3000 cm^{-1}, 1850 — 1650 datorită vibraţiilor de valenţă $\nu N - H$, respectiv $\nu C = O$ şi benzile de la 840 şi 865 cm^{-1} dependente de modificaţii, reprezintă criteriile cele mai sigure de identificare a modificaţiilor I şi II, respectiv a gradelor lor de puritate. Rezultate analoage au fost obţinute de Rudolph (1971) utilizînd röentgen-microanaliza pentru identificarea barbitalului.

Structura cristalină a formelor polimorfe I şi II ale barbitalului a fost determinată de către Craven şi col. (153), iar cea a polimorfului IV, care formează cristale monoclinice, cu p.t. 176° şi $a = 12{,}585$; $b = 22{,}083$; $c = 6{,}788$ Å; $\beta = 90°{,}55$, grup spaţial P_{2_1}, de către Craven şi Vizzini (142). Lungimea legăturilor, mărimea unghiurilor şi conformaţia moleculară a formelor polimorfe I, II şi IV ale barbitalului sînt similare (142), structurile lor cristaline diferă însă.

Butobarbitalul

Cleverley şi Williams au descris trei forme polimorfe ale *butobarbitalului* şi au indicat pe baza difracţiei cu raze X şi a spectroscopiei IR — posibilitatea existenţei unei a IV-a forme polimorfe. Forma I, examinată în film de Nujol, dă, după mojarare cu KBr, un spectru IR diferit (133) (fig. 41).

În cazul nealbarbitalului una din cele două forme polimorfe tinde să păstreze solventul rezidual la recuperare din soluţia cloroformică.

---

(151) J. DOBAOSCHKE (teză de doctorat). Univ. Erlangen, Nürnberg (1971). „Die infrarotspectroskopische identifizierung von Barbituraten am Beispiel der 5,5-Diätylbarbitursäure (Veronal).

(152) F. RUDOLPH „Die identifizierung von Barbituraten mit Röntgeninterferenzspektren, am Beispiel der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) dargestellt.

(153) B. M. CRAVEN, E. A. VIZZINI, M. M. RODRIGUES — *Acta Cryst.*, B 25, 1978 (1969).

Pentobarbitalul

Dintre cele 4 forme polimorfe ale pentobarbitalului (134) formele I—II par a avea spectre IR identice și foarte apropiate de spectrele de difracție cu raze X.

După Jerslev (146) forma II nu prezintă un spectru caracteristic pentru pentobarbitalul pur, ci unor cristale mixte obținute dintr-o topitură care conține aproximativ 15% acid 5-etil-5-(1-etil-propil) izomer barbituric, în timp ce pentobarbitalul pur s-a obținut cristalizat în forma I.

După Mesley (137) spectrele IR ale formelor I—III sînt similare: formele II și III nu se pot deosebi între ele prin spectrele lor în IR, în timp ce forma I prezintă mici diferențe. Prin recristalizare din etanol 25% în volume, se obține forma I, uneori chiar și forma II a cărei prezență nu aduce modificări semnificative spectrului IR.

Phenobarbitalul

Formele polimorfe ale fenobarbitalului, deși au fost cercetate prin metode diferite de mulți autori, nu s-a putut preciza cu exactitate numărul formelor existente.

Astfel după Brandstätter-Kuhnert (140), fenobarbitalul prezintă 11 modificații polimorfe, unele din ele întîlnite numai în cristale mixte cu alte barbiturice, iar după Mesley și col. (138) numai 10.

Huang (130) utilizînd microsublimarea a preparat 4 forme polimorfe ale fenobarbitalului pe care le-a notat cu I—IV, caracterizate cu ajutorul microscopiei la temperatură înaltă și a spectrelor de difracție cu raze X. El a descris și o formă IV a, obținută prin cristalizare dintr-o topitură (130) și o formă IV b, întîlnită numai în prezența altor barbiturice.

Cleverley și Williams (134) au izolat din soluții formele I și II ale lui Huang și o nouă formă notată cu V; formele polimorfe I și II au spectre IR identice, în timp ce forma V se deosebește de celelalte prin prezența unor benzi de absorbție atribuite grupării OH, ceea ce sugerează existența unei forme enolice față de forma ceto normală.

Brandstätter-Kuhnert și Aepkers (140) utilizînd microscopia la temperaturi înalte a confirmat existența a 11 modificații polimorfe ale fenobarbitalului, dintre care 6 sînt stabile numai în prezența formelor stabile I, II, III, care corespund formelor Huang.

Mesley, Clements și col. (138) au preparat 8 forme polimorfe cristaline ale fenobarbitalului, relativ stabile, pe care le-a studiat și caracterizat cu ajutorul spectrometriei IR, a difracției de raze X și a calorimetriei diferențiale (DSC). Alte două forme au fost puse în evidență în prezența altor barbiturice.

După Chopra și Tawashi (154, 155) diferitele modificații polimorfe ale fenobarbitalului pot fi grupate în două tipuri predominante: *tipul A*, anhidru, monotrop și stabil și *tipul B*, monohidratat, enantiotrop și metastabil.

Folosind simultan DTA—TGA, autorii au studiat transformarea fenobarbitalului monohidrat, care la încălzire trece, în urma unei tranziții endoterme, în polimorful I.

În tabela 22 sînt trecute formele polimorfe cunoscute ale fenobarbitalului.

Tabela 22

Formele polimorfe ale fenobarbitalului

Forma polimorfă	p.t. °C (a)	p.t. °Abs. (b)	Observații
I	176	448	
II	174	446	
III	167	440	
IV	163	435	Forma IV a a lui Huang amestecată probabil cu forma XII.
V	160		Probabil forma IV b a lui Huang.
VI	157		Forma IV a a lui Huang.
VII	153		Formă neîntîlnită de Mesley și col. (137).
VIII	141		Idem
IX	133		Întîlnită numai în amestec de barbiturice.
X	126		Idem
XI	112		Neîntîlnită de Mesley și col. (137).
XII	—		Formă nouă nedescrisă anterior.
XIII	—		Forma V a lui Cleverley și Williams.

(a) p.t. după Kuhnert-Brandstätter și Aepkers.
(b) p.t. de tranziție observat cu ajutorul unui calorimetru diferențial înregistrator.

Forma polimorfă I a fost obținută prin încălzirea la temperaturi superioare la 150°C a celorlalte forme.

---

(154) S. K. CHOPRA, TAWASHI R. — *Pharm. Ind.*, 31, 849 (1969); *Boll. Chim. Farm.*, 112, 83 (1973).
(155) R. TAWASHI, S. K. CHOPRA — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 5, 87 (1970).

Forma II, cea mai stabilă la temperatura camerei, se obţine prin încălzirea tuturor formelor, exceptînd forma I, la 130—140°. Spectrele IR ale formelor I şi II sînt foarte asemănătoare, dar se deosebesc prin absorbţiile lor în jur de 1300 cm^{-1} (fig. 45).

Forma polimorfă III, obţinută prin încălzirea celorlalte forme la 100—120°, se transformă prin încălzire peste 120° sau prin păstrare îndelungată, la temperatura ordinară, în forma II.

Brandstätter-Kuhnert şi Aepkers (156) au arătat că între 100—140° se pot obţine dintr-o topitură supraîncălzită formele II, IV şi VI. Punctul de topire al formei IV (163°) este concordant cu cel determinat de Huang pentru forma IV a, obţinută prin cristalizare între două lamele de sticlă. Forma polimorfă VI a lui Brandstätter-Kuhnert are acelaşi p.t. = 157°C cu forma polimorfă IV a lui Huang şi se pare că sînt identice.

Cristalizarea din topituri menţinute la temperaturi de aproximativ 100°C, ori între două lamele, sau pe placă de sticlă, a dus la obţinerea de diferite forme poliforme: II, III, IV, V şi VI.

Forma polimorfă X este izomorfă cu alte barbiturice, inclusiv amobarbitalul şi pentobarbitalul I.

În ceea ce priveşte formele XII şi XIII, ultima, obţinută sub formă de precipitat prin adăugare de acid clorhidric la o soluţie alcoolică de fenobarbital, sau prin mojararea formei II în apă, este forma polimorfă cea mai puţin stabilă şi corespunde cu forma V a lui Cleverley-Williams. Se pare că ar fi o formă hidratată; prin păstrare într-un exsicator de vid peste acid sulfuric concentrat sau P_2O_5, timp de o săptămînă, se transformă în forma XII, care pare a fi tot o formă enolică, care prezintă un spectru de difracţie cu raze X asemănător cu cel al formei XIII. Este foarte puţin stabilă la încălzire.

Fenobarbitalul comercial cristalizat din soluţie hidroalcoolică (138) reprezintă forma polimorfă II, cu p.t. 174—177°C.

Din datele analizei termice diferenţiale (fig. 38) efectuate de autori (138) asupra formelor polimorfe I, II, III, IV, V, VI, XII şi XIII, rezultă că toate formele polimorfe absorb aproximativ aceeaşi cantitate de energie la topire, tranziţia finală corespunzînd topirii formei I la 448° (Abs). Formele I şi II prezintă puncte endoterme ascuţite la 448° Abs. La toate celelalte modificaţii polimorfe se observă 1—2 puncte endoterme mici la 440 şi 446° Abs, care corespund topirii formelor III şi II.

Formele enolice XII şi XIII prezintă în plus cîte un punct endoterm mai larg în regiunea 330—350° Abs., în timp ce la formele IV, V

---

(156) **M. BRANDSTÄTTER-KUHNER, M. AEPKERS — *Mikroskopie*, 16, 189 (1961).**

şi VI, preparate prin cristalizare din topitură, se observă cîte un pic mic dar larg, exoterm, în regiunea 390—400° Abs.; el se datorește, probabil, cristalizării lichidului rezidual inclus în cristale.

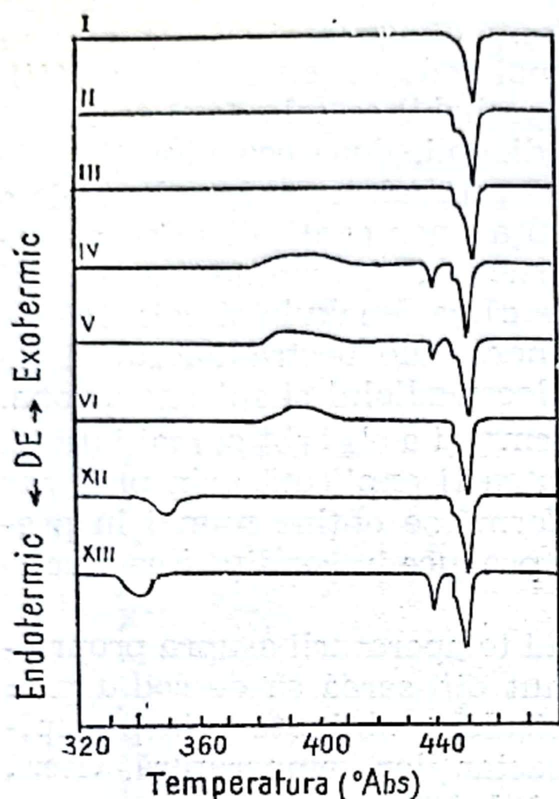


Fig. 38 — DT a 8 forme polimorfe ale fenobarbitalului (procedeul A) (după R. J. MESLEY şi col., 138).

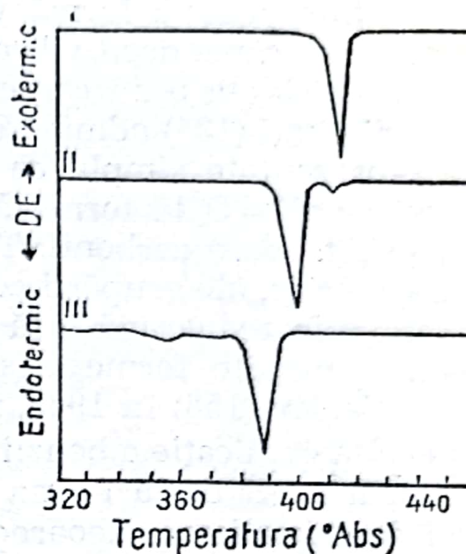


Fig. 39 — DT a 3 forme polimorfe ale thiabarbitalului (procedeul A) (după R. J. MESLEY şi col., 138).

În ceea ce privește comportarea la încălzire a tiobarbitalului, termograma diferențială a formelor polimorfe I, II şi III (fig. 39) indică că punctele lor de topire se găsesc la 378°, respectiv 393° şi 407° Abs. Modificația polimorfă III prezintă în plus un pic endoterm larg, care începe la aproximativ 345° Abs. Ținînd seama de structura enolică a acestei modificații polimorfe se poate admite existența unei analogii cu picurile observate în această regiune la formele polimorfe XII şi XIII, cu structură enolică, a fenobarbitalului.

Dintre numeroasele forme cristaline polimorfe ale fenobarbitalului, formele XII şi XIII se diferențiază atît prin spectrele IR, ATG cît şi prin modul lor de preparare. Astfel spectrele lor IR (fig. 47, 48), sînt caracterizate prin prezența benzilor de absorbție în jur de 3500 cm^{-1}, datorite grupărilor OH şi absența unei benzi intense în jur de 840 cm^{-1} atribuită de Cleverley şi Williams (134) vibrațiilor de deformare, din plan a grupării N-H. Aceste caracteristici se întîlnesc şi la formele III şi la tiobarbital şi se datoresc, probabil, enolizării.

Forma XII a fenobarbitalului se deosebește de forma XIII și de tiobarbital forma III, prin absența picului de la 1620 cm^{-1}, care este atribuit de autori (134) unei grupări C=N conjugate cu structură enolizată. Sub această formă vibrațiile de valență ale grupării OH sînt relativ mai slabe decît vibrațiile de valență ale grupării N—H, ceea ce indică existența unui caracter enolic mai redus decît la forma XIII. Autorii citați (134) admit că este puțin probabil ca cele două forme să fie reprezentate simplu ca mono sau dienoli, deoarece vibrațiile de valență $\nu C=O$ la forma XIII, pare să reprezinte mai mult decît o singură grupare carbonil. Totuși prezența unor cantități mici, nestoechiometrice, ale grupării ceto într-o structură predominant enolică și invers, a fost sugerată încă din 1957 de către Smakula și col. (157) și pentru anumite forme cristaline polimorfe ale oestradiolului și de către Mesley (158) în 1966, pentru ethiloestradiolul și spironolactona.

O altă explicație a benzii de la 1620 cm^{-1} și a absorbției mai intense a grupării OH de la forma XIII, ar putea fi explicată prin prezența apei de cristalizare, deoarece această formă se obține numai în prezența apei, iar trecerea în forma XII se produce în condiții care duc la deshidratare (138).

Stanley și col. (159) au studiat efectul temperaturii asupra proprietăților fizice ale fenobarbitalului obținut din sarea sa de sodiu prin precipitare acido-bazică. Mărimea particulelor obținute prin precipitare este influențată de concentrația reactanților, temperatură, viteză de agitare și de natura solventului (160, 161, 162).

Deoarece la administrare fenobarbitalul sodic vine în contact cu mediul acid al stomacului, forma polimorfă și mărimea particulelor prezintă interes atît din punct de vedere farmacologic cît și din acela al sintezei. Din cele 13 modificații polimorfe ale fenobarbitalului, citate în literatură, dintre care unele apar numai în amestec cu alte barbiturice sau în condiții speciale, așa cum am arătat, cei mai cunoscuți sînt cei ai formelor I, II, III și XIII. Ei pot suferi la creșterea temperaturii, transformări de fază de la forma XIII la forma I prin intermediul formelor III și II.

Prin acțiunea HCl 1,0 N asupra fenobarbitalului sodic, autorii citați (159) au obținut prin precipitare pînă la 50° și uscarea precipitatu-

---

(157) E. SMAKULA, A. GORI, H. H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).
(158) R. J. MESLEY — *Spectrochim. Acta*, 22, 889 (1966).
(159) M. G. STANLEY-WOOD, G. S. RILEY — *Pharm. Acta Helv.*, 47, 1, 58 (1972).
(160) R. TAWASHI — *J. Mond. Pharm.*, 11, 371 (1968).
(161) R. B. FISCHER, T. B. RHINEHAMMER — *Anal. Chem.*, 25, 1544 (1953).
(162) G. SHAW, A. N. BOYD, D. BAYLIFF, M. D. SHEPHERD, F. W. ANDERSON — *Patent britanic*, 899667 (1962).

lui în aer, modificaţia polimorfă XIII. Precipitarea fenobarbitalului la o temperatură egală sau mai mare de 60°C a condus la obţinerea polimorfului II. Fenobarbitalul obţinut prin precipitare între 25—35° şi 40—80° şi uscarea precipitatului la 110° este format din modificaţia III, respectiv modificaţia polimorfă II.

În tabela 23 se pot urmări tranziţiile suferite de polimorfii fenobarbitalului obţinuţi prin precipitare acido-bazică la 10—80° şi uscarea precipitatului timp de o oră între 40—130° (135).

Tranziţia formei XIII în forma III depinde de temperatura de precipitare, iar de la forma III la II este independentă de acest factor.

Tabela 23

Tranziţiile formelor polimorfe ale fenobarbitalului la încălzire*

Temperatura de precipitare °C	Uscare la aer	Încălzire o oră la 40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°	120°	130°
10	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
20	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
25	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
30	XIII	XIII	XII	III	III	III	III	III	III	I	
35	XIII	XIII	III	III	III	III	III	III	II	I	
40	XIII		III	III	III	III	III	II/III	II/III	I	
50	XIII		III	II	II	II	II	II	II	I	
60	II			II	II	II	II	II	II	II	I
70	II				II	II	II	II	II	II	I
80	II					II	II	II	II	I	

* După N. G. Stanley-Wood, G. S. Riley, Pharm. Acta Helv. 47, 1, 58 (1972).

Williams (163) a determinat structura cristalină a fenobarbitalului, obţinînd următoarele valori ale parametrilor celulei elementare pentru modificaţiile polimorfe I, II, III, V şi XIII (tabela 24).

Fiecare moleculă de apă este legată cu 4 molecule de fenobarbital.

Tabela 24

Parametrii celulei elementare a formelor polimorfe ale fenobarbitalului

Formă polimorfă	a	b	c				Grup spaţial	Z	D_c
I	6,800	47,174	10,695	90	94,18	90	$P2_{1/n}$	12	1,352
II	6,784	23,537	10,741	91,89	94,43	89,03	P	6	1,354
III	9,534	11,855	10,794	90	111,56	90	$P2_{1/c}$	4	1,360
V	12,66	6,75	27,69	90	106,9	90	$P2_{1/c}$	8	1,362
XIII	7,157	30,879	10,870	90	90	90	Pbca	8	1,384

(163) P. P. WILLIAMS — *Acta Cryst.*, B 29, 1572 (1973).

Un studiu spectral IR detaliat al formelor polimorfe ale derivaţilor barbiturici 5,5-disubstituiţi în stare solidă preparaţi în condiţiile descrise la pag. 96—97 a fost efectuat de către Mesley (137).

Spectrele lor IR sînt clasificate de autor în 3 grupe (tipuri): A, B şi C (fig. 41—49).

Spectrele de tip A sînt considerate ca spectre „normale" şi toate prezintă după Cleverley şi Williams (134) două benzi aproximativ de aceeaşi intensitate la 3200 şi 3080 cm^{-1} (fig. 40). În această clasă intră allobarbitalul şi amobarbitalul I şi II, barbitalul III, butobarbitalul I şi II (fig. 41), ciclobarbitalul, nealbarbitalul II şi pentobarbitalul I, II şi III. În unele cazuri ca cel al butobarbitalului şi pentobarbitalului spectrele IR sînt greu de deosebit.

În cazul amobarbitalului cele două forme polimorfe se pot distinge prin banda de deformare N-H din afara planului care este scindată la ambele modificaţii, dar în mod diferit. Kuhnert-Brandstätter şi Aepkers (140) au arătat că amobarbitalul I (maxime la 850 şi 815 cm^{-1}) este izomorf cu pentobarbitalul I (maxime la 845 şi 817 cm^{-1}), iar amobarbitalul II (841 şi 822 cm^{-1}) este izomorf cu ciclobarbitalul (843 şi 829 cm^{-1}) şi cu butobarbitalul I (847 şi 830 cm^{-1}). Compararea spectrelor IR ale acestor derivaţi barbiturici izomorfi, indică cea mai semnificativă diferenţă, cu excepţia celor atribuite direct substituenţilor alchil, banda de la aproximativ 1220 cm^{-1} care este scindată numai în ciclobarbital şi butobarbital.

Spectrele de tip A se întîlnesc de obicei la modificaţiile polimorfe mai stabile; fac excepţie barbitalul III, modificaţie relativ instabilă şi fenobarbitalul IX şi X izomorf cu amobarbitalul I şi II (140), care se întîlnesc numai în prezenţa altor barbiturice.

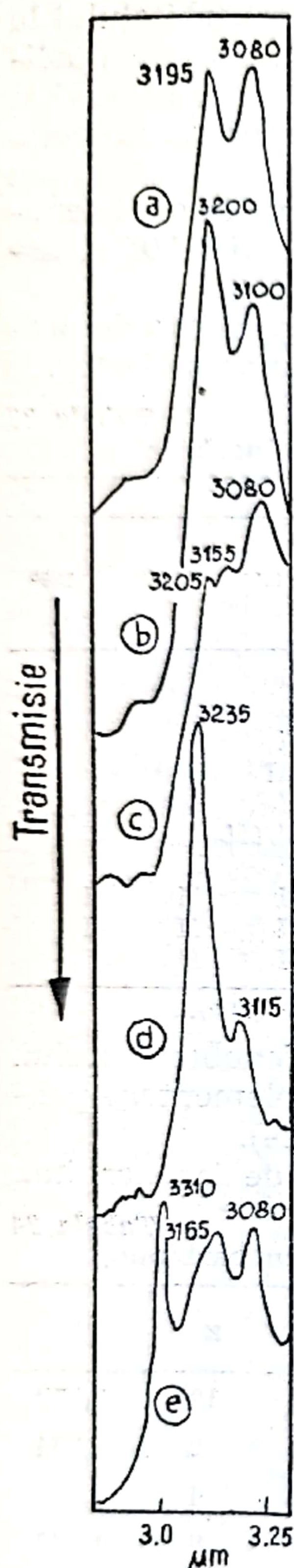


Fig. 40 — Regiunea spectrală a vibraţiilor de valenţă ν N-N a) butobarbital I (tip A) ; b) nealbarbital I (tip B) ; c) Fenobarbital III (tip C) ; d) Hexobarbital; e) Fenobarbital XIII (după R. J. MESLEY, 137).

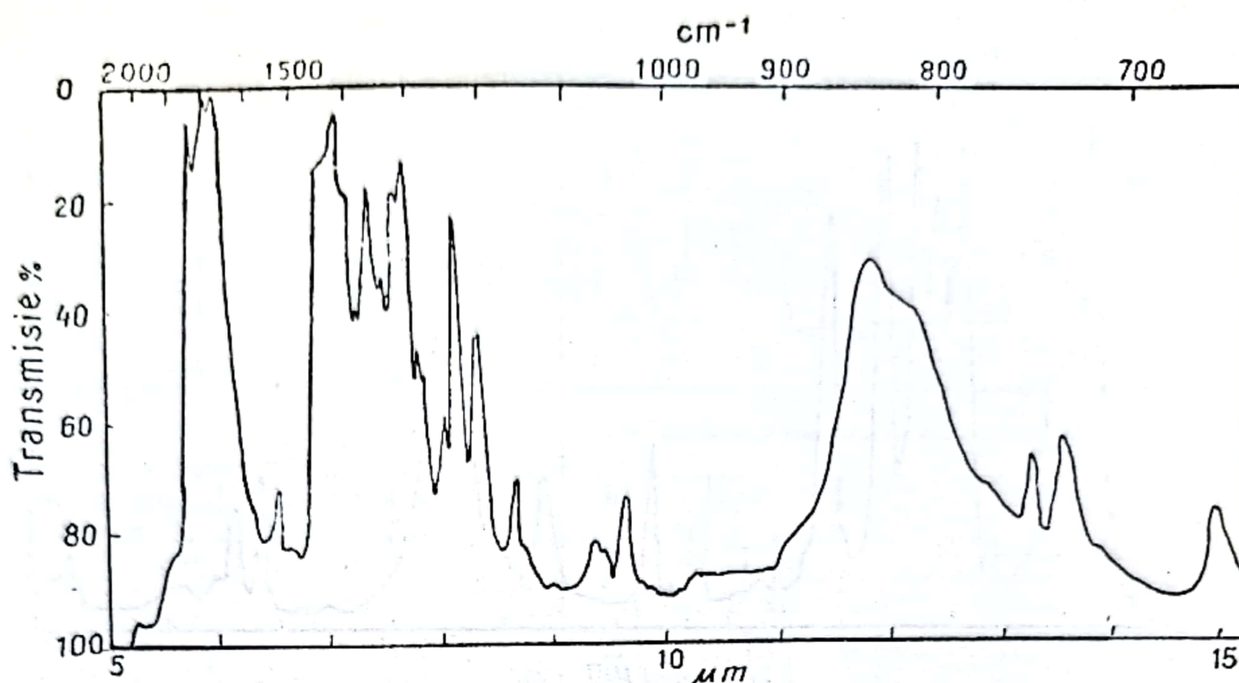


Fig. 41 — Spectrul I.R. al butobarbitalului I (tip A) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

Spectrele de tip B. Se întîlnesc la fenobarbital IV, V, VI (fig. 46, 47) și nealbarbital I (fig. 41). Ele sînt asemănătoare cu cele de tip A cu următoarele două deosebiri majore :

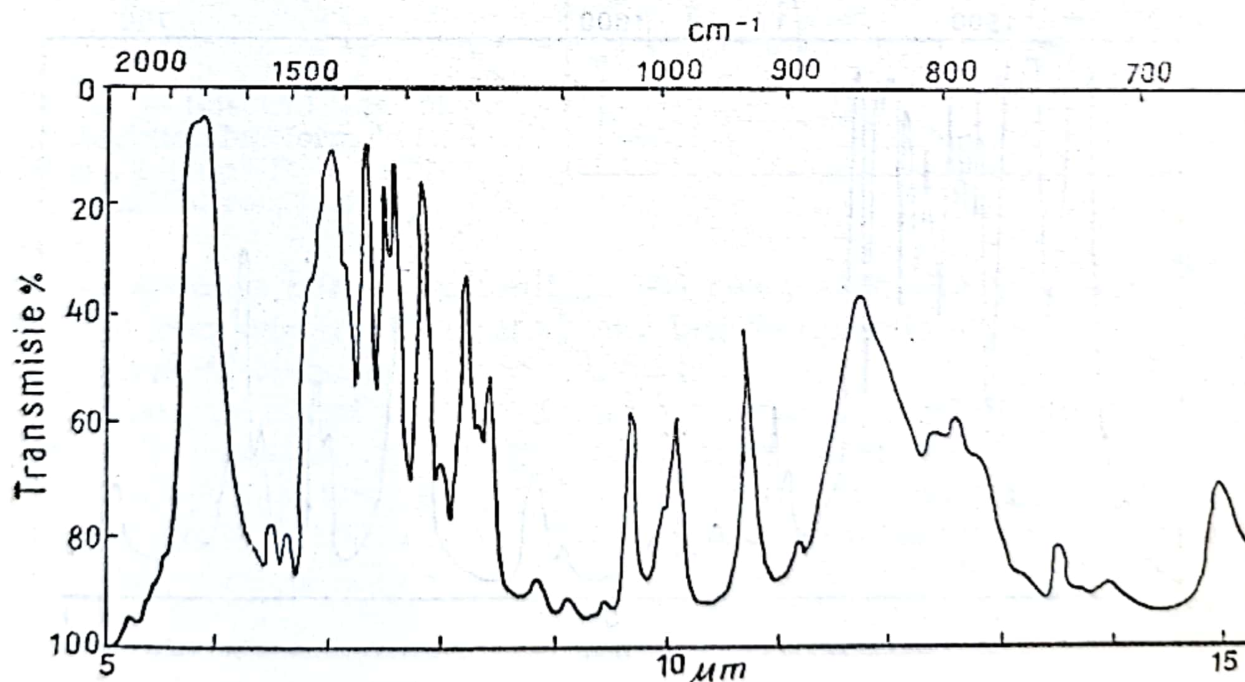


Fig. 42 — Spectrul IR al nealbarbitalului I (tip B) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

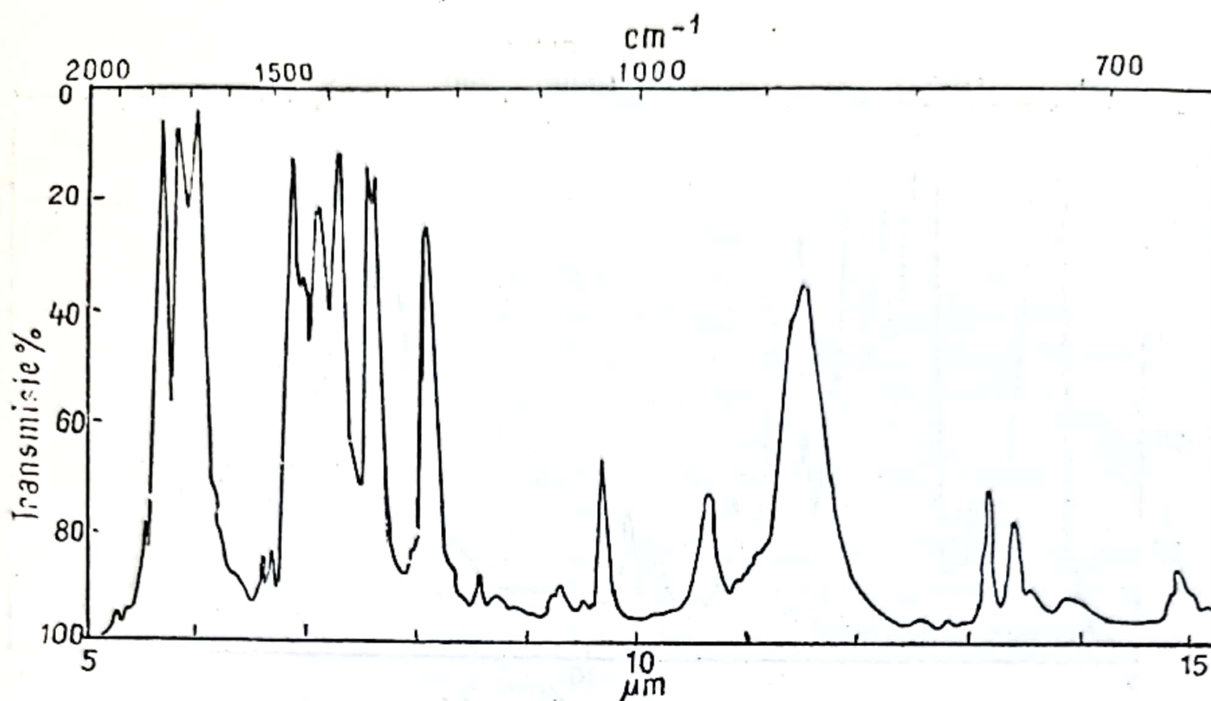


Fig. 43 — Spectrul IR al Barbitalului II (tip C) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

— picul de la 3200 cm^{-1} este mai intens decît cel de la 3100 cm^{-1}, deplasat de la poziția sa obișnuită, 3080 cm^{-1};

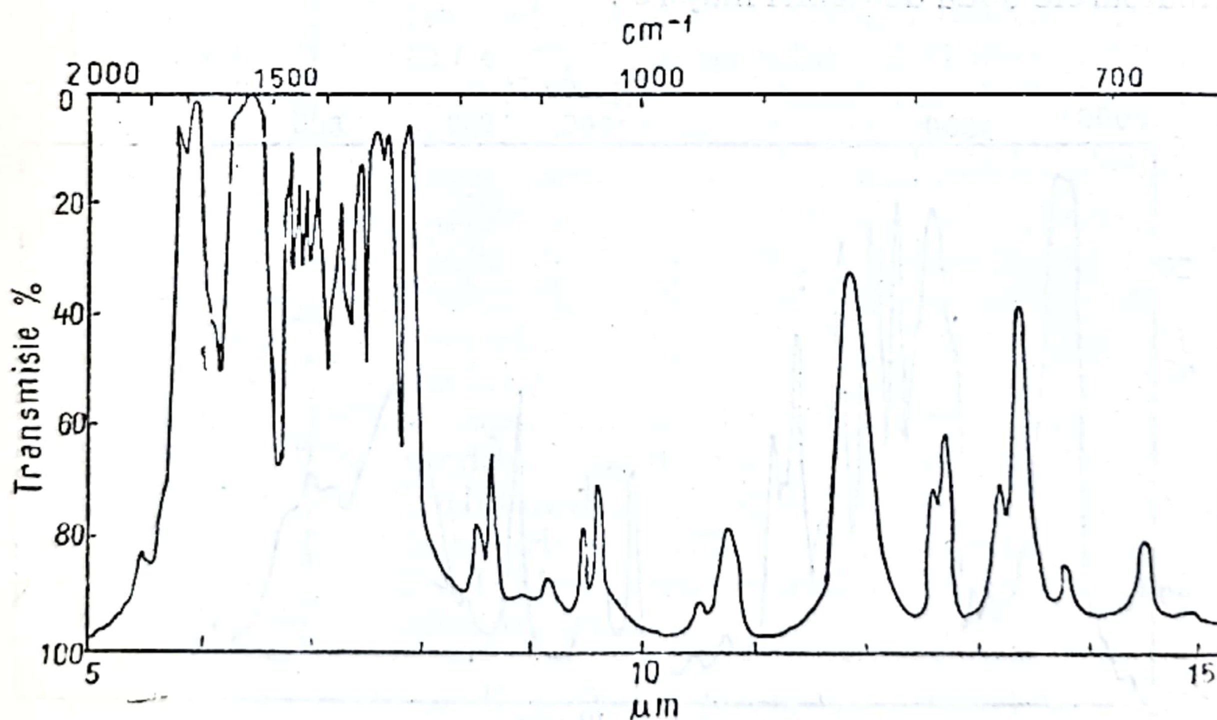


Fig. 44 — Spectrul I.R. al barbitalului sodic (KBr) (după R. J. MESLEY, 137).

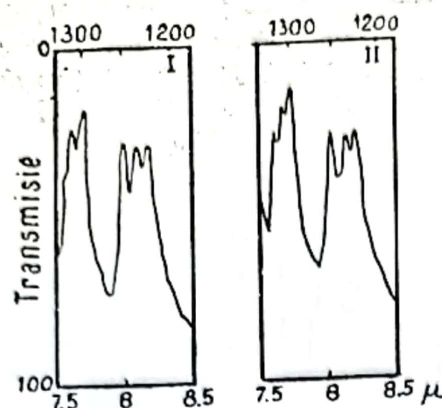
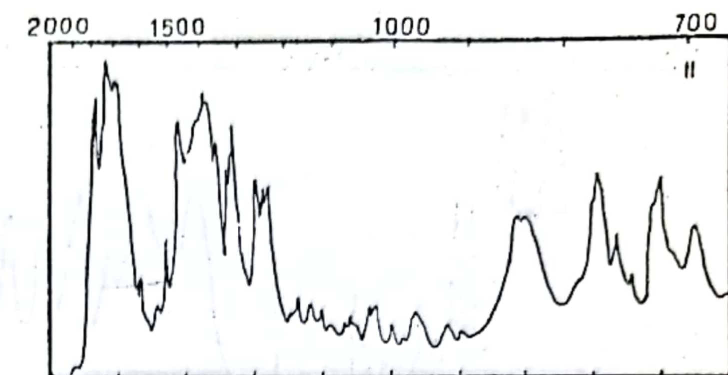
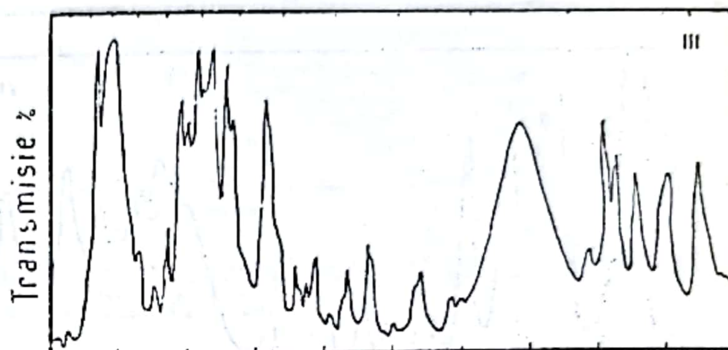


Fig. 45 — Spectrele I.R. ale fenobarbitalului forma I și II (după R. J. MESLEY și col., 138).





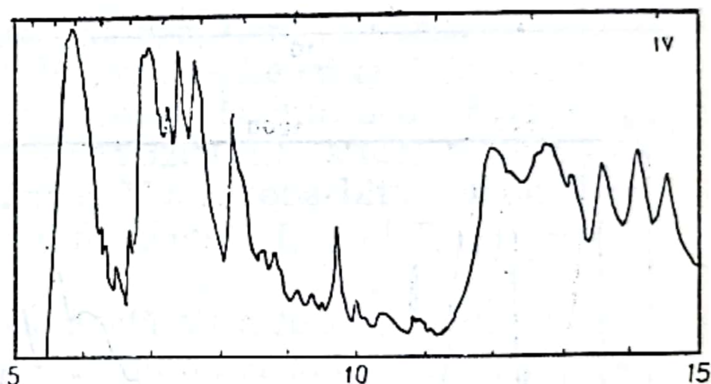


Fig. 46 — Spectrul I.R. al fenobarbitalului, formele II, III și IV (după R. J. MESLEY și col., 138).

— absența benzii carbonilului cu cea mai înaltă frecvență de la 1745 și prezența unei singure benzi lată la aproximativ 1705 cm^{-1}, în care nu se rezolvă nici un pic individual.

Dispoziția benzii de la 1745 cm^{-1}, atribuită grupării 2-carbonil indică cointeresarea acestei grupări într-un oarecare tip de asociere intermoleculară, fie de tipul legăturilor de hidrogen între gruparea N—H și grupările 4 sau 6 carbonil, fie de tip dipolar cu o grupare carbonil analoagă a unei molecule învecinate. Vibrațiile de valență ale grupării N—H și prezența a două benzi late în regiunea a 800 cm^{-1} pledează pentru existența unor legături de hidrogen.

Diferențele structurale dintre formele polimorfe IV, V și VI ale fenobarbitalului sînt minore, rețelele lor cristaline fiind foarte asemă-

←*Fig. 47* — Spectrul I.R. al fenobarbitalului, formele V, VI, XII și XIII (după R. J. MESLEY și col., 138).

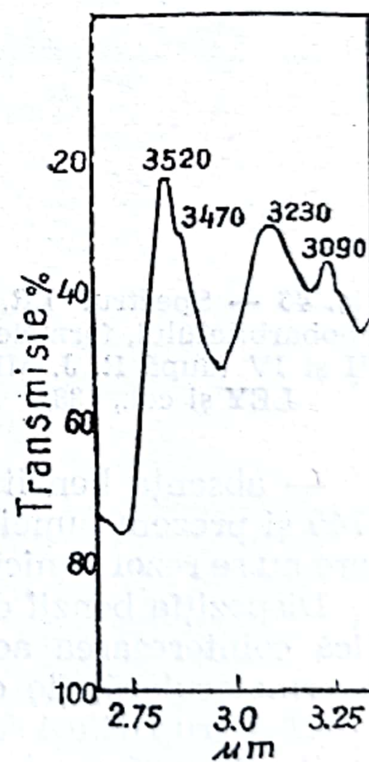


Fig. 48 — Regiunea vibrațiilor de valență ale fenobarbitalului XIII (după R. J. MESLEY, 137).

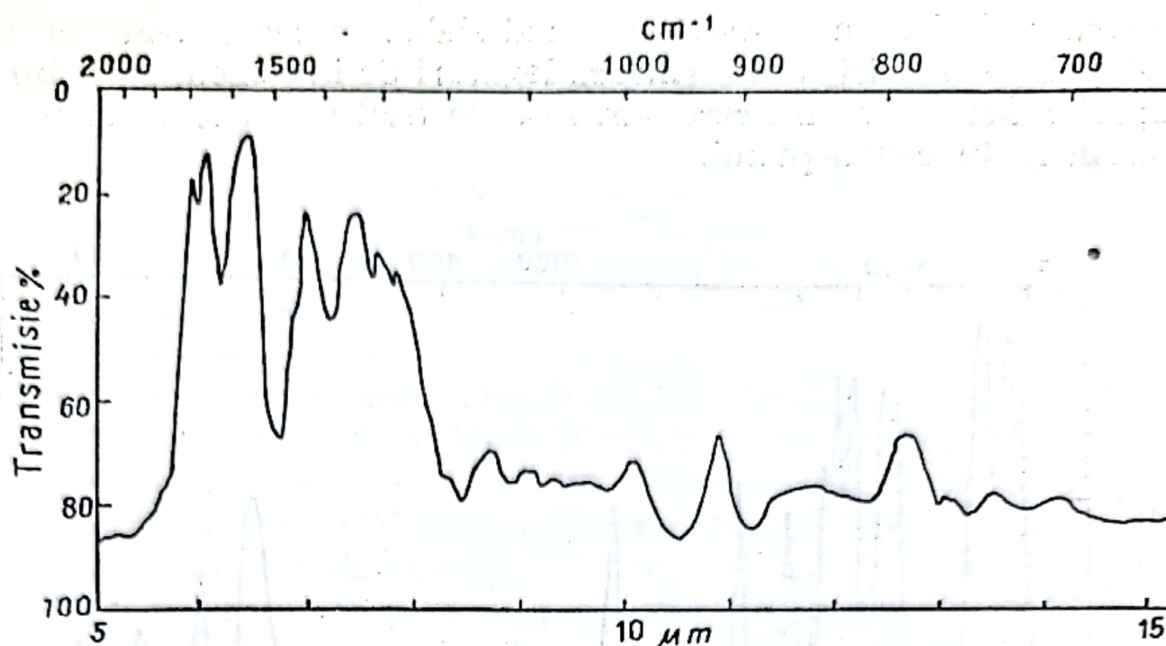


Fig. 49 — **Spectrul I.R. al quinbarbitalului sodic (KBr) (după R. J. MESLEY, 137).**

nătoare (cristalele respective prezintă proprietăţi de însămînţare reciproce). Formele polimorfe IV şi V prezintă benzi cu intensitate similară la 836 şi 788 cm^{-1} care presupun existenţa a două legături de hidrogen cu tărie diferită. Banda de la 3200 cm^{-1} a formei IV, apare ca dublet la 3325 şi 3195 cm^{-1} la forma V a fenobarbitalului; de asemenea alte cîteva benzi mai slabe din spectrul formei IV sînt scindate la forma V.

În ceea ce priveşte forma polimorfă VI a fenobarbitalului el prezintă o bandă intensă la 808 cm^{-1}, cu un umăr la 833 cm^{-1}; se observă o creştere generală a complexităţii întregului spectru şi o scădere progresivă a simetriei în seria polimorfilor IV, V şi VI.

Spectre de tip C. Ele prezintă caracteristici comune celor trei benzi distincte ale vibraţiilor de valenţă N-H şi frecvenţa neobişnuit de mare a grupării 2-carbonil de la aproximativ 1760 cm^{-1}, iar ca diferenţe intensităţile relative ale celor trei benzi ale grupării N-H.

Quinbarbitalul, cu cea mai înaltă absorbţie la 3210 cm^{-1}, se aseamănă în multe privinţe cu amobarbitalul I şi pentobarbitalul IV.

Heptabarbitalul se aseamănă cu hexobarbitalul (fig. 50), prin banda sa intensă de la 3240 cm^{-1} şi banda largă de la 780 cm^{-1}. Picurile corespunzătoare ale hexobarbitalului au fost atribuite ambele unor legături de hidrogen cu gruparea 6-carbonil, în care împiedicarea sterică previne apropierea prea mare a grupărilor N-H, din care cauză

legătura de hidrogen formată este mai slabă. În cazul heptobarbitalului ambele grupări N-H formează legături de hidrogen, probabil cu grupările 4 și 6 carbonil care sînt însă de tării diferite, probabil din cauza grupului cicloheptenil.

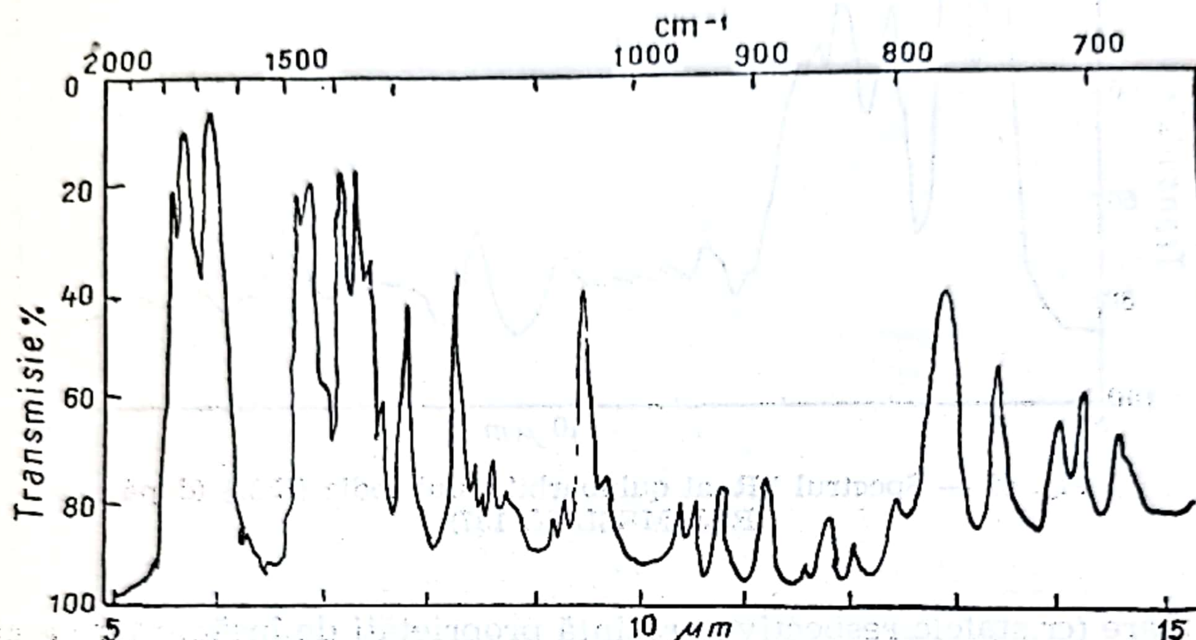


Fig. 50 — **Spectrul I.R. al hexobarbitalului în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).**

Tiopentalul și tialbarbitalul I și II prezintă cîte o bandă relativ intensă la 3250—3270 cm^{-1} și poate fi integrată în acest grup, cu toate că efectele grupării C═S exclud o comparare în restul spectrului.

Fenobarbitalul III, barbitalul II și IV prezintă ca cea mai intensă bandă N—H cea de la 3070 cm^{-1}, care implică formarea unei legături de hidrogen neobișnuit de puternice. Această caracteristică se întîlnește și la metilfenobarbital. Se semnalează de asemenea dispariția la acești trei compuși a benzii de la 1425 cm^{-1}, atribuită de obicei vibrației de deformare δ (N-H) și înlocuirea sa cu o bandă în jur de 1405 cm^{-1}; banda de la 1429 cm^{-1} a metilfenobarbitalului se poate atribui grupării N-metil și nu grupării N-H.

Vibrația în afara planului a grupării γ (N-H) diferă simțitor numai la barbitalul II unde apare la 871 cm^{-1} și indică formarea unei legături de hidrogen puternice.

Barbitalul IV cu o bandă largă la 832 cm^{-1}, nu a putut fi obținut decît împreună cu forma polimorfă II, din care cauză nu este sigur dacă și el prezintă absorbții la frecvențe mai mari.

Barbitalul II (fig. 43), modificația polimorfă cea mai stabilă la temperatura camerei, prezintă un pic ascuțit la 1815 cm^{-1} care poate fi socotit ca o bandă de combinație a celor două absorbții de la 942 și 871 cm^{-1}, ambele absente la formele polimorfe I și III.

Barbitalul sodic face excepție de la tipul normal al sărurilor de sodiu și prezintă un pic similar la 1779 cm^{-1} (934 + 841) și altul la 2810 cm^{-1} care ar putea fi considerat ca un supraton al benzii de la 1406 cm^{-1} (fig. 44).

Alte spectre

Spectrele IR ale formelor I și II ale fenobarbitalului se disting greu; ele prezintă vibrația de valență liberă a grupării N-H la 3310 cm^{-1}, sînt cele mai stabile, cu toate că după Kuhnert-Brandstätter și Junger (163 a) la grupările OH forma cea mai stabilă are cea mai scăzută frecvență a vibrației de valență.

Ținînd seama de faptul că proporția grupărilor N-H libere este mai mică decît una pe moleculă și că și la alte vibrații, inclusiv cele ale grupărilor C=O, se observă o tendință de scindare, se sugerează posibilitatea unei asocieri a moleculelor individuale. O situație analoagă se întîlnește la formele parțial enolizate ca cele ale fenobarbitalului XII, XIII (fig. 46, 47), cu toate că la fenobarbitalul XII există atît dovezi privind existența unor grupări NH libere ca și a grupărilor OH și N-H legate.

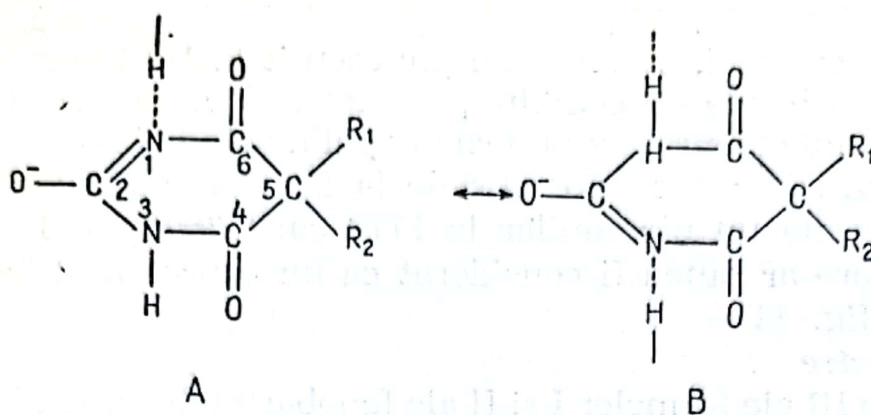
Hexobarbitalul prezintă un spectru distinct (fig. 50); cu frecvența înaltă a ν (N-H), dar joasă a γ (N-H) și absența benzii de la 1425 cm^{-1}, atribuită vibrației de deformare δ (N-H); în plus conține o bandă la 1375 cm^{-1} care ar putea fi atribuită unei legături de hidrogen mai slabe; nu prezintă o absorbție puternică la 1330—1300 cm^{-1}.

Methabarbitalul prezintă, nu atît de accentuat, caracteristici similare cu hexobarbitalul; astfel vibrația ν (N-H) este ceva mai mică, γ (N-H) destul de înaltă, banda de la 1393 cm^{-1} s-ar putea atribui vibrației δ (N-H) deplasate și prezintă o bandă în regiunea 1330—1300 cm^{-1}.

Diferențele spectrale observate la compușii polimorfi ai acizilor barbiturici 5,5 disubstituiți și a sărurilor respective sînt explicate de cei mai mulți autori prin existența unor legături de hidrogen de diferite tipuri.

Așa cum se știe acizii barbiturici 5,5-disubstituiți pot prezenta structurile limită A și B.

(163 a) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, E. JUNGER — *Spectrochim. Acta,* 23 A, 1453 (1967).



Din datele spectrale IR structura lor corespunde formei A, în care ambele grupări N-H formează cu grupările carbonilice din poziția 4 și 6 a altei molecule legături de hidrogen intermoleculare. Barbitalul și fenobarbitalul formează și alte structuri cu stabilitate comparabilă sau chiar superioară, care includ unele legături de hidrogen mai puternice. În același timp heptabarbitalul și hexobarbitalul cît și acizii thiobarbiturici prezintă o absorbție puternică la 3230 cm^{-1} și peste 3230 cm^{-1}, ceea ce indică existența unor legături de hidrogen cu energii inferioare, deci mai slabe.

Corelînd energia legăturilor de hidrogen cu durata de acțiune a barbituricelor asupra s.n.c., Mesley (137) a arătat că aceasta este de cea mai lungă durată pentru barbital și fenobarbital și de cea mai scurtă pentru hepta și hexobarbital. Acțiunea asupra s.n.c. a celorlalți derivați 5,5-disubstituiți ai acizilor barbiturici este intermediară celor două limite.

După Prince și col. (164) durata de acțiune a barbituricelor este determinată de solubilitatea lor în grăsimi, dependentă la rîndul ei de gradul de asociere a compusului prin legături de hidrogen și ușurința cu care acestea pot fi distruse (rupte). Se observă astfel un oarecare grad de corelație între structura chimică a derivaților barbiturici în stare solidă, dedusă din spectrele lor IR și activitatea lor farmacologică.

K. Sekiguchi și col. (12) au determinat temperatura de tranziție a fenobarbitalului anhidru ($C_{12}H_{12}O_3N_2$) (p.t. 174—177), obținut din produsul comercial japonez prin cristalizare din apă încălzită la 60° și a celui hidratat ($C_{12}H_{12}O_3N_2 \cdot H_2O$) obținut dintr-o soluție apoasă saturată la temperatura camerei, prin răcire, utilizînd metodele și valorile indicate în tabela 25.

---

(164) W. C. PRINCE, J. E. S. BRADLEY, R. D. B. FRASER, J. P. QUILLIAM — *J. Pharm. Pharmac.*, 6, 522 (1954).

Tabela 25

Temperatura şi căldura de tranziţie a fenobarbitalului hidratat şi anhidru

Metodă	Temperatură de tranziţie °C	Căldură de tranziţie Kcal/mol.
Viteza de dizolvare	36,4	1,87
Solubilitate	35,1	1,48
DSC	38	1,78±0,05
Conductivitate	50	—
Presiunea vaporilor	47	—

În ceea ce priveşte influenţa polimorfismului asupra vitezei de dizolvare a fenobarbitalului anhidru (tip A) sau monohidratat (tip A) sub formă de pulbere, cristale sau comprimate, ea a fost studiată de către Chopra şi Tawashi (154) şi se poate urmări în fig. 51.

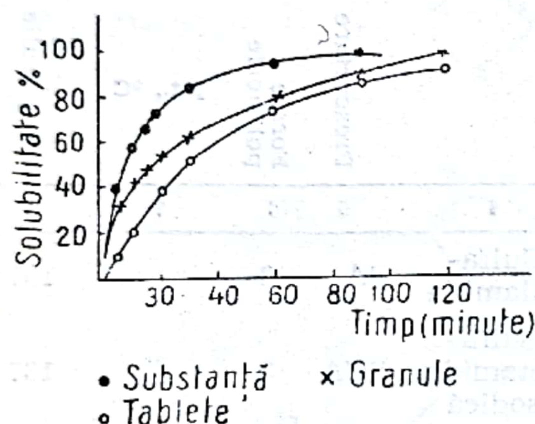
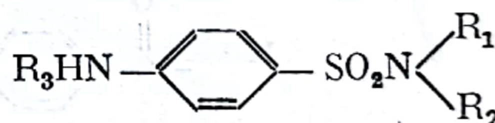


Fig. 51 — **Dizolvarea (cedarea) fenobarbitalului (100 mg ∅ 0,21—0,30 mm) în funcţie de timp (în suc gastric dil. pH 1,95) ● = substanţă; x = granule; O = tablete.**

SULFAMIDE

În clasa substanţelor chimioterapice antibacteriene un loc însemnat îl ocupă sulfamidele, introduse în terapeutică de către Domagk în 1935 (165). Ele sînt active faţă de bacterii gram pozitive, gram negative, faţă de actinomicete şi virusuri mari. Prezintă formula generală :



unde R_1 şi R_3 = H sau rest acil, iar R_2 = heterociclu.

În clasa sulfamidelor polimorfismul este la fel de răspîndit ca şi în clasa hormonilor steroizi. Interconversiunea reproductibilă a diferitelor forme polimorfe ale acestora este însă mai greu de realizat, comparativ cu hormonii steroizi şi poate fi făcută prin recristalizare, încălzire, topire, suspendare în apă, pulverizare etc.

În tabela 26 se poate urmări incidenţa polimorfismului în această clasă de substanţe medicamentoase.

(165) C. DOMAGK — *Med. Woch.*, 61, 250 (1935).

Prima indicaţie privind polimorfismul sulfamidelor datează încă din anul 1938 cînd Zyp (166), urmărind la microscop cristale de sulfamidă, separate prin recristalizare din soluţie apoasă, a arătat că ele prezintă mai multe forme cristaline.

Cercetări efectuate din 1941 şi pînă astăzi în această clasă de substanţe de mai mulţi cercetători (167, 168, 169, 170, 171) au permis descrierea şi caracterizarea polimorfismului la sulfamidele indicate în tabela 26.

Kuhnert-Brandstätter şi Wunsch (193) au indicat prezenţa polimorfismului la 60% din cele 50 sulfamide studiate cu ajutorul termomicroscopiei.

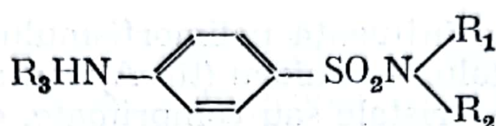


Tabela 26

R_3	R_1	R_2		Prescurtare	Forme polimorfe	p.t., °C	Bibliografie
1	2	3	4	5	6	7	8
H	H	H	Sulfanilamida	SA	3		187
H	H	$COCH_3$	Sulfacetamida sodică	SCA	3		187
H	H	$-C(=O)-C_6H_5$	Sulfabenzamida	SBA	4	I 181; II 182; III 181; IV 182	188
H	H	$-C(=NH)-NH_2$	Sulfoguanidina	SG	5	I 191; II 191; III 191; IV 192; V 191	188

(166) C. V. ZYP — *Pharm. Weekbl.*, 75, 585 (1938).
(167) A. WATANABE — *Naturwissensch.*, 29, 116 (1941).
(168) A. WATANABE, H. KAMIS — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 62, 501 (1942).
(169) M. YAKOWITZ — *J. Ass. Offic., Agr. Chem.*, 31, 656 (1948).
(170) D. MC. LACHLAND — X-ray Crystal. Structure, Mc Graw-Hill, N. Y., 1957, p. 138.
(171) R. B. BARNES, u. Liddel, v.z. Williams, Ind. Engng. Chem. Analyt., 15, 659 (1943).

1	2	3	4	5	6	7	8
H	H	N, S	Sulfa-tiazol	ST	4	I, II 200-202; III 173-175	187
H	H	N N, S, $-C_2H_5$	Sulfa-etidol	SE	2	I 187; II 188	188
$HOOC-(CH_2)_2-CO-NH-$	H	N, S	Succinil-sulfatiazol	SST	5		187
COOH, $-CO-NH-$	H	N, S	Ftalil-sulfatiazol	FST	2		187
H	H	N	Sulfo-piridină	SP	6	I 192; II 191; III 189; IV 191; V 191; VI 191	188
H	H	N, N, CH_3, CH_3	Sulfa-metazina (Sulfa-dimidina)	SMT	2	I 197; II 196	187
			Sulfa-metazina sodică	SMT Na	7		187
H	H	OCH_3, N, N, CH_3	Sulfi-somidina (Sulfa-dimetina)	SIM	2		187
H	H	N, N, $-OCH_3$	Sulfameto-xidiazina (Sulfa-metina)	SMD	4	I 212(α); III 197 (3) I, II, III 212-214	199
H	H	N N, $-OCH_3$	Sulfameto-xipiridazina	SMP	3	I 180; II 180; III 180	

(continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8
H	H	H_3C, CH_3, N, O (structură izoxazol)	Sulfisoxazol (Sulfafurazol)	SIX	2	I 196; II 196	188
H	H	N, O, $-CH_3$ (structură izoxazol)	Sulfametoxazol	SMX	3	I, II, III 170	188
H	H	N, $-CH_3$, $-CH_3$, O (structură izoxazol)	Sulfadimetiloxazol (Sulfamoxol)	SDMO	2	I 205-211; II 188-195	181
CH_3	H	$-OC-NH-C_4H_9$	Tolbutamida	TA	2	I 127-128; II 126-128	204

Sulfanilamida (SA)

În 1941 Watanabe (167, 168) folosind difracţia razelor X, a indicat existenţa a trei modificaţii polimorfe ale sulfanilamidei, confirmate în 1948 de către Yacowitz (169), care le determină indicii de refracţie şi căldura de solubilitate.

Mc. Lachland (170) a descris în 1957 o a patra modificaţie polimorfă a sulfanilamidei utilizînd difracţia razelor X.

Barnes şi col. (171) au publicat spectrele IR a două forme polimorfe ale sulfanilamidei, iar Inoue şi Saito (172) şi Lin şi Guillory (173) au urmărit comportarea termică a celor patru modificaţii polimorfe, determinînd căldurile lor de fuziune şi de tranziţie. După ultimii autori citaţi (173) modificaţiile deuterate ale formelor polimorfe ale sulfanilamidei indică mai bine căldurile de tranziţie şi de topire, comparativ cu formele nedeuterate.

Structura cristalină a α şi β-sulfanilamidei a fost determinată de către O'Connor şi col. (174), iar a γ-sulfanilamidei de către Alléaume şi col. (175).

---

(172) M. INOUE, T. SAITO — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 81, 615 (1961).
(173) H. D. LIN, J. K. GUILLORY — *J. Pharm. Sci.*, 59, 972 (1970); *Int. Pharm. Abstr.*, 8, 2, 59 (1971).
(174) B. H. O'CONNOR, E. N. MASLEN — *Acta Cryst.*, 18, 363 (1965); 22, 134 (1967).
(175) M. ALLÉAUME, J. DECAP — *Acta Cryst.*, 18, 731 (1965).

α-*Sulfanilamida* a fost obţinută prin evaporarea unei soluţii saturate hidroalcoolice, sub formă de cristale ortorombice şi prezintă următoarele valori ale celulei elementare: a = 5,65; b = 18,509; c = 14,794 Å, z = 8, d = 1,41, grup spaţial P_{bce}.

β-*Sulfanilamida* obţinută prin evaporare lentă dintr-o soluţie metanolică prezintă următoarele valori ale parametrilor celulei elementare: a = 9,000; b = 9,015; c = 10,05 Å; β = 111°30; $d_{măsurat}$ = 1,5; z = 4; grup spaţial $P_{2_1/c}$.

Legăturile de hidrogen NH.....O au o lungime de aproximativ 3,0 Å (175).

γ-*Sulfanilamida* a fost separată prin cristalizarea lentă a produsului comercial dintr-o soluţie în alcool izoamilic. Cristalizează în sistemul monoclinic, iar parametrii celulei elementare prezintă următoarele valori: a = 7,95; b = 12,945; c = 7,79 Å; β = 106°30; d = 1,5; z = 4, grup spaţial $P_{2_1/c}$.

Ciclul benzenic este plan cu atomii de N(2) şi cu atomul de sulf în planul ciclului. Lungimile legăturilor sînt comparabile cu cele ale formelor α şi β. Spre deosebire de acestea planul de simetrie al tetraedrului este perpendicular, la forma γ, pe planul ciclului; corespunde unei structuri stabile la temperatură înaltă.

Utilizînd termomicroscopia diferenţială şi spectroscopia IR, Burger (175 a) descrie în 1973 trei modificaţii polimorfe anhidre, un hidrat şi un solvat metanolic al sulfanilamidei.

Forma I cu p.t. 164,5 cristalizează din 1-hexanol la 90°; este enantiotropă cu forma II, cu p.t. 156°, obţinută prin evaporarea soluţiei 95% la 40°, şi cu forma III cu p.t. 153°, izolată prin recristalizare dintr-o soluţie în etanol la 30°.

Temperaturile de tranziţie a formelor I şi II sînt la 75°, respectiv 95°, iar căldura de tranziţie I în II de 400±6 cal/mol, iar a formei I în III de 493±0,0093 cal/mol. Forma I este stabilă la temperaturi ridicate, forma II este monotropă cu forma III.

Sulfatiazolul (ST)

Grove şi Keenan (176) au descris în 1941 două modificaţii polimorfe ale sulfatiazolului dintre care una suferă un proces de tranziţie la 175° şi are p.t. 202°, iar cealaltă modificaţie se topeşte fără tranziţie, la 202°. Miyazaki (177) a descris a treia formă polimorfă a sulfatiazolului.

Modificaţiile I sau β şi II sau α pot fi obţinute prin cristalizare dintr-o soluţie saturată în n-propanol la 80°, respectiv la temperatura

---

(175 a) A. BURGER — *Sci. Pharm.*, 41 (41, 290, 303) (1973).
(176) O. C. GROVE, G. L. KEENAN — *J. Amer. Chem. Soc.*, 63, 97 (1941).
(177) H. MIYAZAKI — *Jap. J. Pharm. Chem.*, 19, 133 (1947).

camerei (176). Forma III se obţine prin evaporarea lentă a unei soluţii diluate de hidroxid de amoniu la temperatura ordinară (176).

Milosovich (178) a determinat viteza de dizolvare şi căldura de tranziţie a două modificaţii polimorfe ale ST utilizînd o variantă a metodei solubilităţii folosită anterior de Higuchi şi alţi cercetători (179).

Modificaţia I sau β este metastabilă şi are o solubilitate în apă de 634 mg/l la pH 3,8 şi 1130 mg/l la pH 7,3, comparativ cu forma II sau α, stabilă, a cărei solubilitate este mult inferioară, 361 mg/l respectiv 628 mg/l la pH 7,3 (181).

După Kanke şi col. (180) solubilitatea în apă a formelor polimorfe ale ST, calculată din curbele de solubilitate la temperaturi cuprinse între 25—49° se poate urmări în tabela 27.

Tabela 27

Solubilitatea în apă a formelor α şi β ale sulfatiazolului

°C	α-ST g/l	β-ST g/l
25	0,465	0,840
30	0,594	1,100
35	0,790	1,367
40	1,040	1,690
45	1,350	2,115
49	1,683	2,544

Simonelli şi col. (184) au arătat că viteza de dizolvare aparentă a formei I a ST este egală cu cea a formei II, care în soluţie se transformă, monotrop, în forma I. Adăugarea de polivinilpirolidonă în timpul preparării soluţiei împiedică această transformare.

Deoarece determinarea solubilităţii formei metastabile a sulfatiazolului în soluţie apoasă este greu de efectuat din cauza transformării lui în formă stabilă, Kanke şi col. (180) au folosit la determinarea solubilităţii formelor polimorfe ale ST, un amestec pulverizat al acestor sulfamide cu pulbere de policlorură de vinil (PCV) comprimate sub formă de discuri. Ei au obţinut următoarele valori ale solubilităţii: 479,2 mg/l pentru α-ST şi 819 mg/l pentru β-ST, valori comparabile cu cele indicate în tabela 27.

Autorii citaţi (180) au determinat (p. 18) şi temperatura şi căldura de tranziţie a formelor α şi β ale ST, obţinînd valorile de 102,7° res-

---

(178) H. MILOSOVICH — *J. Pharm. Sci.*, 53, 484 (1964).
(179) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. METHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, 200 (1967).
(180) M. KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 871—879 şi 878—884 (1973).

pectiv 1,70 Kcal/mol. utilizînd metoda măsurării vitezei de dizolvare, respectiv 1,63±0,07 Kcal/mol. utilizînd DSC.

Energia de activare la dizolvare a formelor α și β ale sulfatiazolului au valorile 7,18 Kcal/mol. respectiv 7,22 Kcal/mol.

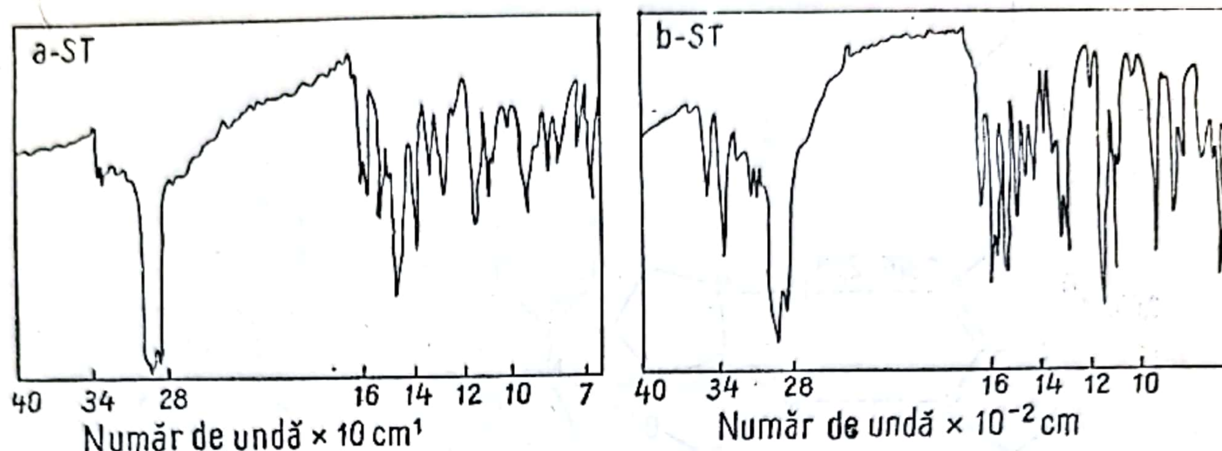


Fig. 52 — Spectrul de absorbție în I.R. a polimorfilor sulfatiazolului (Nujol) (după M. KANKE și col. 180).

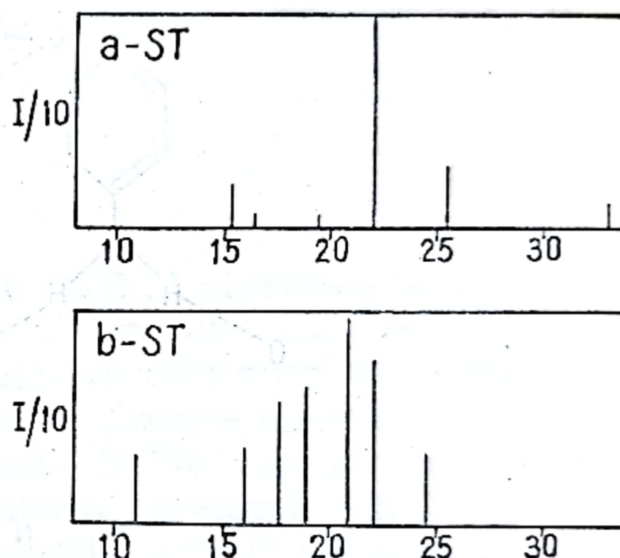


Fig. 52 a — Difracția razelor X la polimorfii sulfatiazolului (după M. KANKE și col., 180).

Temperatura și căldura de tranziție a modificațiilor polimorfe ale sulfatiazolului au fost determinate și de alți autori utilizînd DTA și DSC (182, 183).

Spectrele IR și cele de difracție a razelor X ale formelor α și β ale sulfatiazolului prezintă deosebiri destul de însemnate, așa cum se poate constata din fig. 52 și 52 a.

---

(181) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER și A. MARTINEK — *Microchim. Acta*, 5—6, 909 (1965).
(182) J. K. GULLORY — *J. Pharm. Sci.*, 56, 72 (1967).
(183) M. A. MOUSTAFA, J. E. CARLESS — *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 359 (1969).
(184) A. P. SIMONELLI, S. C. METHA, W. I. HIGUCHI — *J. Pharm. Sci.*, 58, 538 (1969).

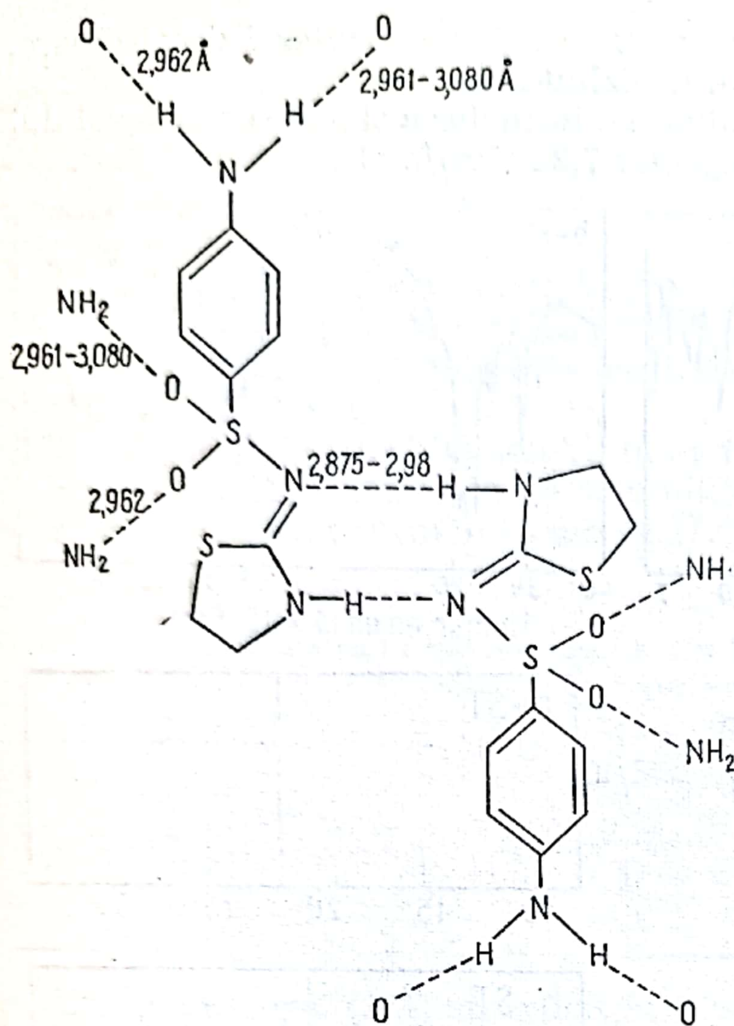
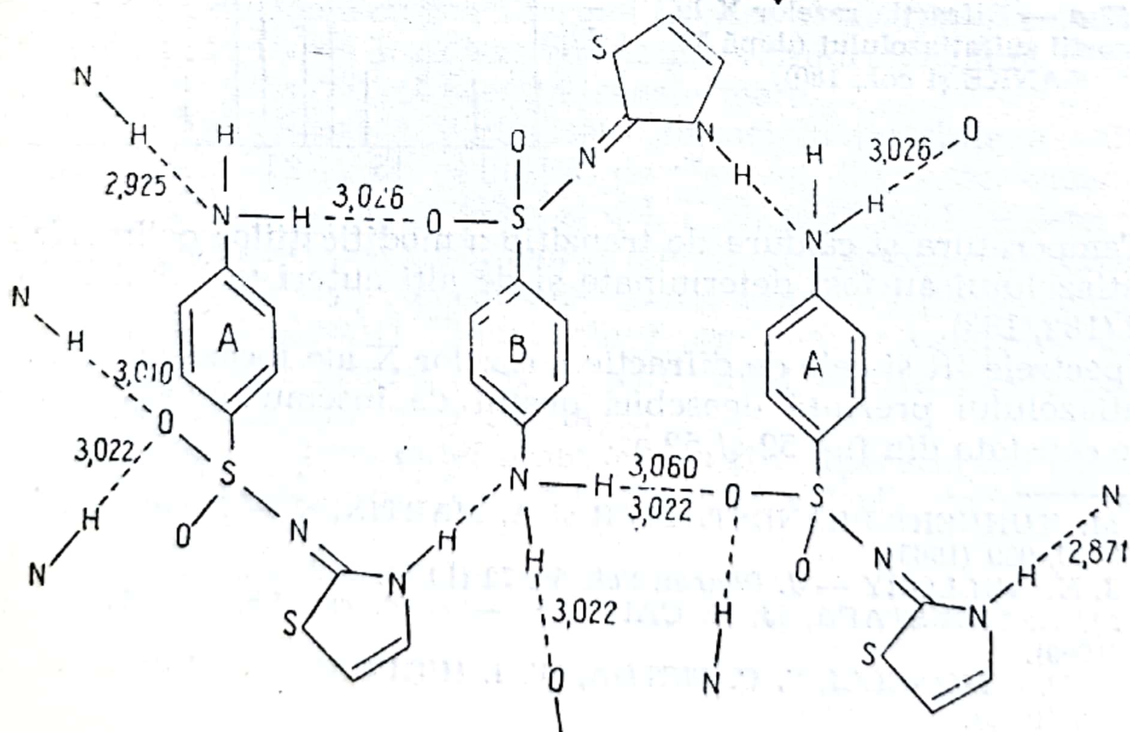


Fig. 53 — Legături de hidrogen la modificația I a ST.

Fig. 53 a — Legături de hidrogen la modificația III a ST.



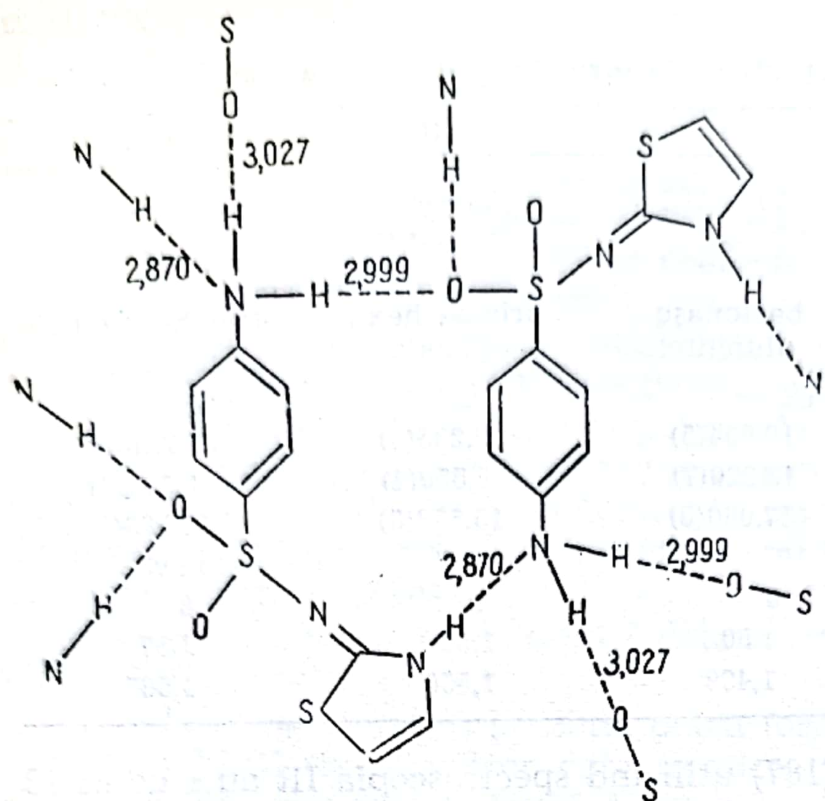


Fig. 54 — **Legături de ← hidrogen la modificația II a ST.**

Chiou (185) a studiat, cu ajutorul DTA și metoda tubului capilar, diagrama de fază a amestecurilor binare sulfatiazol I — uree și sulfatiazol II — uree; ele prezintă puncte eutectice diferite. Solubilitatea lor reciprocă în stare solidă sub formă de dispersii solide a fost confirmată cu ajutorul DTA și difracției razelor X. Deoarece procentul de dizolvare in vitro a unui amestec eutectic care conține 52% în greutate sulfatiazol se modifică mult, acest fapt prezintă o semnificație clinică care nu trebuie deloc neglijată. Astfel cantitatea de sulfatiazol care se dizolvă într-o soluție solidă de uree este de 700 ori mai mare decît în cazul componentului pur.

Kruger și Gafner (186) au determinat structura cristalină a modificațiilor polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, obținînd datele indicate în tabela 28.

În fig. 53, 53 a și 54 se pot urmări legăturile de hidrogen existente în formele polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, după autorii citați (186).

---

(185) W. L. CHIOU — *J. Pharm. Sci.*, 60, 1333 (1971).
(186) G. J. KRUGER, G. GAFNER — *Acta Cryst.*, B 28, 272 (1972).

Tabela 28

Constante fizice și cristalografice ale formelor polimorfe ale sulfatiazolului

Formă polimorfă	I	II	III
p.t. °C	200—202	200—202	173—175
punct de tranziție, °C	—	173—175	—
Habit.	bastonașe alungite	prisme hexagonale	plăci hexagonale
Grup spațial	$P2_1/a$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a (Å)	10,554(5)	8,235(4)	17,570(a')
b	13,220(7)	8,550(4)	8,574(4)
c	17,050(8)	15,558(8)	15,583(8)
β (°)	108,06	93,67	112,93
D Z	8	4	8
D_m (g.cm^{-3})	1,50	1,55	1,57
D_c (g.cm^{-3})	1,499	1,550	1,567

Mesley și Houghton (187) utilizînd spectroscopia IR au studiat 18 sulfamide utilizate în terapeutică, indicînd prezența următoarelor modificații polimorfe: ftalilsulfatiazol 2, succinilsulfatiazol 5, sulfacetamidă sodică 3, sulfadimidina 2, sulfadimidina sodică 7, sulfaguanidina 5, sulfametoxidiazina 7, sulfametoxipiridazina 3, sulfanilamida 3, sulfapiridina 7, sulfasomidina 2 și sulfatiazolul 4.

Obținerea lor a fost făcută prin evaporare la sec direct sau pe baie de apă a soluțiilor apoase, etanolice, metanolice, acetonice sau cloroformice, precipitare din soluții alcaline prin adăugare de acizi sau invers, sau prin încălzire la 40°.

Succinilsulfatiazolul (SST) forma A este un monohidrat, care prin încălzire trece în forma D. Prin evaporare la temperatura camerei a unei soluții în acetonă se obține forma B, iar pe baie de apă formele C și D sau un amestec amorf al acestora. Utilizînd alcoolul ca solvent se obțin forme amorfe. Forma B se poate obține și prin dizolvare într-o soluție diluată de hidroxid de sodiu și precipitare prin adăugare de acid clorhidric diluat.

Sulfacetamida sodică (SA-Na), forma A obținută prin recristalizare dintr-o soluție apoasă, este un monohidrat.

Autorii recomandă pentru fiecare din sulfamidele studiate, un anumit mod de cristalizare în vederea determinării spectrului IR în Nujol sau discuri cu bromură de potasiu.

(187) R. J. MESLEY, E. E. HOUGHTON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 295 (1967).

Yang și Guillory (188) au efectuat un studiu detaliat asupra următoarelor 16 sulfamide curent utilizate în terapeutică: sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfaguanidina, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfasomidina, sulfadimetoxina, N-acetil sulfametoxipiridazina, sulfametoxipiridazina, acetilsulfisoxazol, sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfametizol. Ele au fost obținute prin recristalizare din soluții saturate fierbinți în acetonă, metanol, etanol, n-butanol, n-pentanol și răcirea acestora.

Din datele analizei termice diferențiale au calculat căldurile de tranziție și de fuziune. Autorii au determinat de asemenea spectrele IR în KBr ale modificațiilor polimorfe în domeniul spectral 4000—3000 cm^{-1}, spectrele de difracție la raze X și au urmărit tranzițiile de fază utilizînd termomicroscopia lui Köfler. Pentru a putea distinge solvații de formele polimorfe, autorii au utilizat un analizor termogravimetric (TGA).

În cele ce urmează vom sintetiza datele obținute de autorii mai sus citați (188).

Sulfabenzamida (SBA) prezintă patru forme polimorfe și trei solvați cristalizați (S) ale căror date termice, determinate de Yang și Guillory (188), sînt trecute în tabela 29.

Tabela 29

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	p.t. °C	Căldură de topire Kcal/mol	Entropie de topire e.n.
I	metanol	—	181	6,42±1,1%	14,1
II	etanol		182	6,39±1,5%	14,0
III	apă	endo 172, 173 exo 176	181	6,99±2,4%	15,4
IV	isobutanol și încălzire la 96°	173	182	5,79±1,5%	12,7
S I	n-butanol	71, 119	181	6,06±1,6%	13,3
S II	n-pentanol	58, 80 14[illegible]	182	6,18±2,2%	13,6
S II	isobutanol	77, 108, 172	181	—	—

Polimorfii I și II prezintă termograme identice (fig. 55) și entropii de topire foarte apropiate; spectrele lor IR (fig. 56), prezintă deosebiri în regiunea vibrațiilor de valență NH (3410 și 3320-3250 cm^{-1}), cît și în spectrele lor de difracție la raze X.

---

(188) S. S. YANG, J. K. GUILLORY — *J. Pharm. Sci.*, 61, 13, 26—40 (1972).

Forma III se transformă prin triturare în forma I, iar forma IV în forma III și apoi în I; spectrele lor IR nu prezintă deosebiri. În termograma diferențială a formei III se observă două picuri endoterme, unul mic la 125°, care nu permite măsurarea exactă a căldurii tranziției și

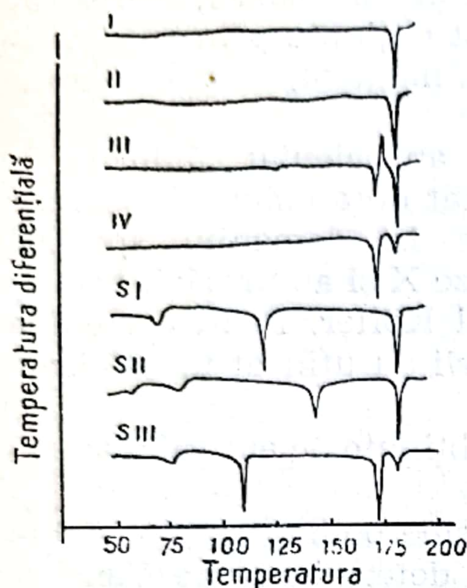


Fig. 55 — Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfabenzamidei (după YANG și GUILLORY, 188).

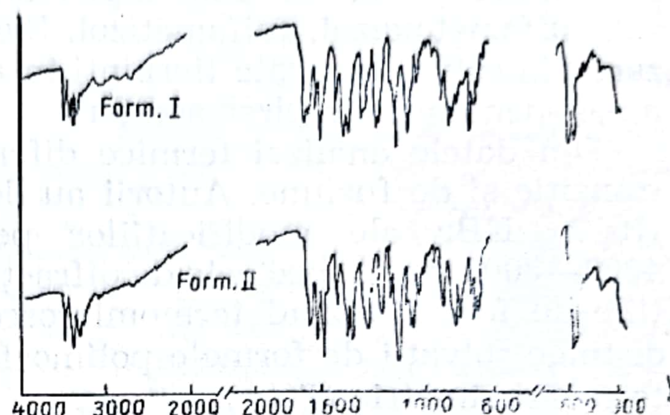


Fig. 56 — Spectrul I.R. al sulfabenzamidei I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

altul mai mare urmat imediat de un pic exoterm și de cel de fuziune astfel încît măsurarea separată a energiilor de tranziție nu este posibilă.

Forma polimorfă IV prezintă cea mai redusă căldură de topire; picul său de fuziune este precedat de un pic endoterm accentuat, ceea ce indică trecerea sa, înainte de fuziune, într-o stare deosebit de dezordonată.

Curba termodiferențială a solvatului n-butanolic, SI, indică existența a 3 picuri endoterme la 71, 119 și 181°, dintre care primele două corespund eliminării solventului, iar ultimul reprezintă punctul de topire propriu-zis al solvatului. Autorii citați (188), pe baza TGA, consideră că la fiecare mol de sulfabenzamidă se leagă 0,83 moli solvent (n-butanol).

Curba DTA a solvatului în n-pentanol SII prezintă patru picuri endoterme la 58, 80, 143 și 182°; primele două corespund pierderii solventului, punctul de la 143° corespunde vaporizării solventului, cînd este depășit p.t. (138°) iar ultimul fuziunii substanței. De fiecare mol de sulfabenzamidă este fixat 0,69 moli n-pentanol.

Termograma diferenţială DTA a solvatului isobutanolic al sulfabenzamidei (SIII) prezintă patru picuri endoterme la 76, 108, 172 şi 181°. Picul de la 76° reprezintă cedarea solventului din structura cristalului solvatat, iar cel de la 108° p.f. al isobutanolului (108°).

După eliminarea solvenţilor din solvaţii SI şi SII, spectrele IR obţinute sînt identice cu cele ale formei polimorfe II. Solvatul SIII prezintă, după îndepărtarea solventului (n-pentanol), acelaşi spectru IR ca şi formele I şi IV. Spectrul de difracţie la raze X al solvatului I este identic cu cel al formei II, iar al solvaţilor SII şi SIII cu al modificaţiei polimorfe I.

Sulfaguanidina (SG) prezintă 5 modificaţii polimorfe dintre care un monohidrat, a căror date termice sînt sintetizate în tabela 30, iar curbele DTA în fig. 57 (188).

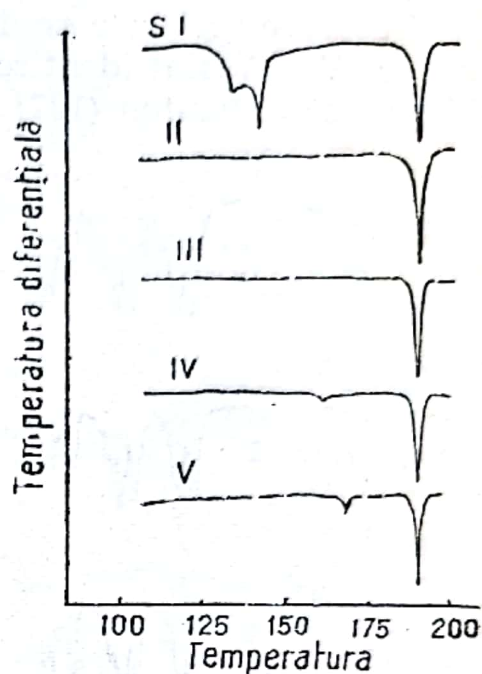


Fig. 57 — Termogramele diferenţiale ale formelor polimorfe ale sulfaguanidinei (după YANG şi GUILLORY, 188).

Monohidratul se deshidratează între 133—143°, deoarece picul de deshidratare de pe curba DTA care este un dublet prin triturare, apare sub forma unui pic lat; Yang şi Guillory (188) consideră că picul de deshidratare de la temperatură mai joasă ar corespunde energiei de rupere a legăturilor de hidrogen formate între sulfaguanidină şi moleculele de apă, furnizată prin triturare. Picul corespunzător temperaturii mai înalte se datorește energiei de vaporizare a apei, după care termodiferenţiala nu indică decît picul de fuziune.

Tabela 30

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfaguanidinei

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziţie °C	Căldura de tranziţie Kcal/mol	p.t. °C	Căldura de topire Kcal/mol	Entropie (e.u.)	
						tranziţie	topire
S I	pulberi originale	133—143	10,32	191	5,78±1,3%	25,4	12,5
II	acetonă	—	—	191	5,35±3,6%	—	11,5
III	metanol	—	—	191	6,20±3,0%	—	13,4
IV	n-butanol	160	0,73	192	5,64±1,9%	1,68	12,1
V	n-pentanol	169	0,82	191	5,05±1,5%	1,85	10,9

Deși termogramele formelor II și III sînt identice (fig. 57) spectrele IR (fig. 58) și de difracție la raze X sînt diferite.

Formele IV și V deși au călduri mici de fuziune, sînt stabile și nu trec în alte forme prin triturare.

Deoarece spectrele de difracție la razele X și spectrele IR ale formelor IV și V sînt identice s-ar putea presupune, așa cum a făcut și Mesley și Houghton (187) că forma polimorfă IV să fie un amestec constituit din forma V și o formă amorfă. Ținînd seama de valoarea mai ridicată a căldurii de fuziune a formei IV ($5,64 \pm 1,9\%$ Kcal/mol.), comparativ cu forma V ($5,05 \pm 1,5\%$) și de faptul că forma IV prezintă o tranziție endotermă la o temperatură inferioară cu 9° față de forma V, autorii citați (187) o consideră o dovadă sigură că forma IV este o modificație polimorfă și nu un amestec.

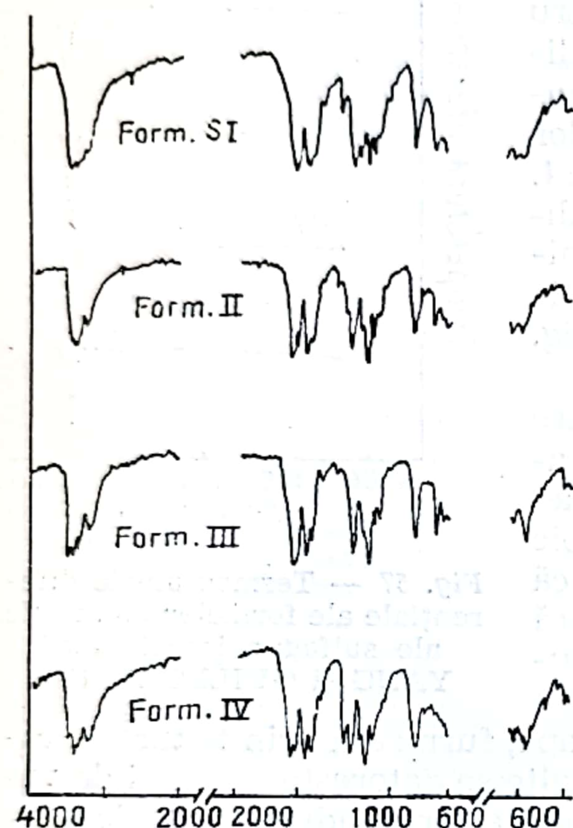


Fig. 58 — Spectrul I.R. al sulfaguanidinei I, II, III și IV (după YANG și GUILLORY, 188).

Forma V, obținută prin recristalizare din n-pentanol, prezintă curba DTA identică cu cea a formei D a lui Mesley și col. (187), obținută prin evaporarea pe baia de apă a unei soluții etanolice.

Spectrul IR al acestei modificații, publicat de către Hayden (189) și datele privitoare la difracția razelor X (190) sînt identice cu cele ale monohidratului SI.

Polimorfismul sulfaguanidinei a mai fost cercetat de către Kuhnert-Brandstätter care au arătat inițial existența a două modificații (191) și ulterior a 3 modificații cu p.t.: I 187—191; II 174—176; III 143—145°; prezentînd și date privitoare la spectrele IR ale formelor I și II și monohidrat. Forma I a lui Kuhnert-Brandstätter se aseamănă foarte mult cu modificația polimorfă III a lui Yang și Guillory (188) iar modificația polimorfă II cu cea IV sau V a autorilor mai sus menționați.

---

(189) A. L. HAYDEN — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 49, 1147 (1966).
(190) Index to the Powder Diffraction File, 1963, Philadelphia, Pa, (1963).
(191) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Oesterr. Apoth. Ztg.*, 13, 297 (1959).

Mesley şi Houghton (187) folosind spectroscopia IR au descris o formă amorfă şi patru forme cristaline ale sulfaguanidinei. Forma A este un hidrat obţinut prin recristalizare din soluţie apoasă; forma B şi C au fost obţinute din forma A prin evaporare din soluţie metanolică pe baie de apă, respectiv din soluţie de acetonă; iar forma D din B în soluţie etanolică prin evaporare pe baie de apă.

Formele A, B, C ale lui Mesley şi col., corespund cu solvatul S I, respectiv cu formele III şi II descrise de Yang şi Guillory (188).

Sulfapiridina (SP)

Utilizînd termomicroscopia ca mijloc de investigaţie, Castle şi Witt (192) au depistat existenţa a 5 modificaţii polimorfe ale sulfapiridinei,

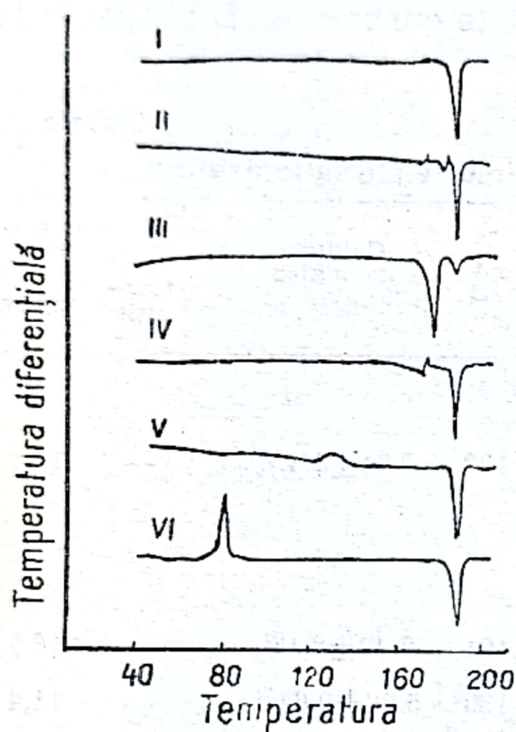


Fig. 59 — Termogramele diferenţiale ale formelor polimorfe ale sulfapiridinei (după YANG şi GUILLORY, 188).

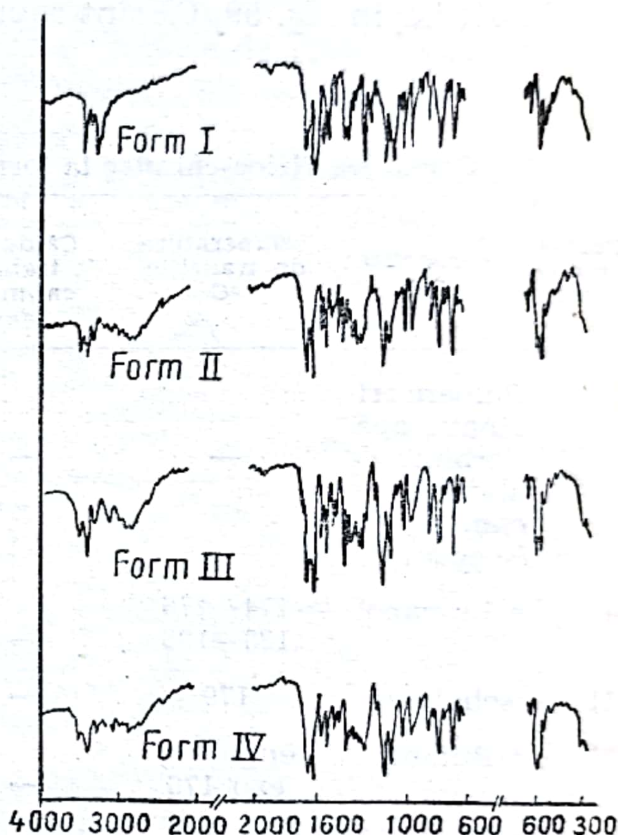


Fig. 60 — Spectrul I.R. al sulfapyridinei I, II, III şi IV (după YANG şi GUILLORY, 188).

dintre care au izolat în stare pură numai patru; ele au următoarele p.t.: I 191—192°; II 181—182°; III 177°; IV 174,5—175°. Forma II este instabilă şi obţinerea ei în stare pură, neamestecată cu forma IV, a fost realizată numai după un număr mare de recristalizări.

(192) R. N. CASTLE, N. F. WITT — *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 64 (1946).

Mesley şi Houghton (187) au descris o formă amorfă şi şase forme cristaline notate cu literele A—F; forma A a fost obţinută prin încălzirea formelor B, D şi F la 140°, iar formele B şi C din A prin recristalizare din soluţie etanol-isooctan, respectiv din soluţie cloroformică.

După Kuhner-Brandstätter şi Wunsch (193) sulfapiridina formează 7 modificaţii polimorfe, una dintre ele evidenţiată numai în amestec binar cu sulfametoxidiazina.

Yang şi Guillory (188) utilizînd DTA, spectroscopia IR şi difracţia razelor X, au descris 5 forme polimorfe cristaline şi o formă amorfă a sulfapiridinei; datele termice obţinute de autori pot fi urmărite în tabela 31, iar în fig. 59, 60 sînt reprezentate curbele ATD şi spectrele IR.

Tabela 31

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfapiridinei

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziţie °C	Căldura de tranziţie cal/mol	p.t. °C	Căldura de topire Kcal/mol	Entropie e.u.	
						tranziţie	topire
I	Pulbere originală, apă fierbinte, acetonă, etanol-isooctan	—	—	192	7,71±1,4%	—	16,6
II	n-Propanol	174—176 185—186	—	191	7,42±2,1%	—	16,0
III	Isobutanol	179	—	189	5,26±0,64%	—	11,4
IV	n-Butanol	endo 175 exo 176	—	191	7,55±1,6%	—	16,3
V	Etanol	exo 129	—517,5±2,3%	191	8,08±2,1%	—1,29	17,4
VI	Topitură	exo 81	—	191	7,56±3,0%	—	16,3

Forma VI este extrem de instabilă. Formele II, IV şi V au spectre IR identice, iar formele IV şi V şi spectre de raze X similare. Pe baza p.t. şi a spectrelor IR, forma I, II şi III corespund cu formele I, III respectiv IV a lui Kuhnert-Brandstätter.

(193) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, S. WUNSCH — *Mikrochim, Acta*, 1927, 1307 (1969).

Sulfametazina (SM)

Mesley și Houghton (187) au descris o formă cristalizată și una amorfă a sulfametazinei, ale căror spectre IR au fost publicate de Hayden (194).

Folosind termomicroscopia ca metodă de cercetare, Kuhnert-Brandstätter indică existența a 4 modificații polimorfe a căror obținere, în stare pură, probabil că nu a putut fi realizată.

După Yang și Guillory (188) sulfametazina prezintă două modificații polimorfe. Forma I, recristalizată din metanol sau etanol, cu p.t. 197°, are căldura de topire 7,84±3,9% și entropia de fuziune 16,7. Prin tritrurare trece în forma II, care are p.t. 196°, căldura de topire 7,55±2,1% kcal/mol și entropia de topire 16,1 e.u.

Sunwoo și Eisen (195) au indicat o valoare de 7,438±1,70 kcal/mol pentru căldura de topire a sulfametazinei, similară cu cea calculată de autorii citați și un p.t. de 198,5° superior.

Spectrele IR ale sulfametazinei I și II se pot urmări în fig. 61.

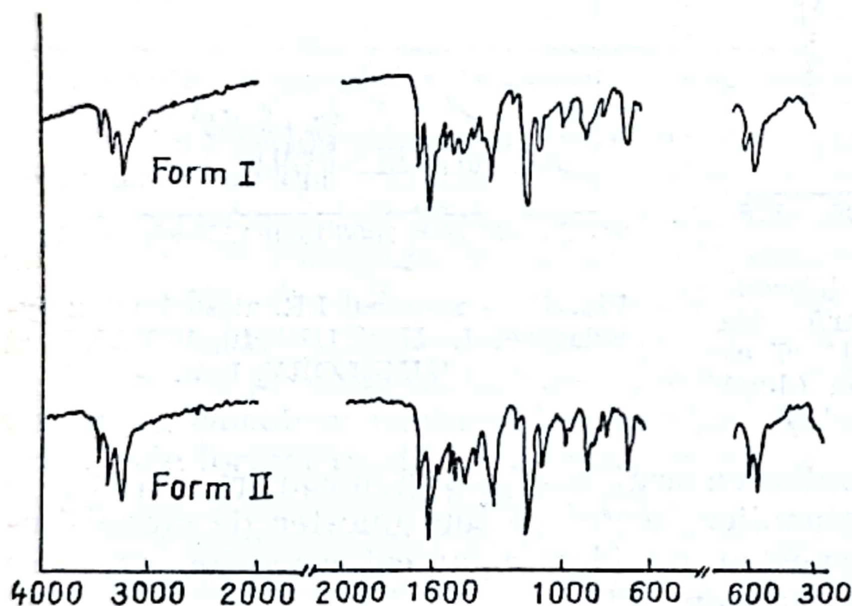


Fig. 61 — Spectrul I.R. al sulfamethazinei I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

Sulfamethoxipiridazina (SMP)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au obținut trei forme polimorfe ale sulfametoxipiridazinei, forma III cristalizînd numai din preparate în contact cu sulfametoxidiazină.

Mesley și Houghton (187) au descris o formă amorfă A și una cristalizată B, obținută prin recristalizare dintr-un amestec de etanol și

(194) L. HAYDEN, O. R. SAMMUL, G. B. SELZER, J. CAROL — *J. Ass. Off. Agric. Chem.*, 45, 797 (1962).
(195) C. SUNWOO, H. EISEN — *J. Pharm. Sci.*, 60, 238 (1971).

iso-octan. Spectrele IR publicate de către Hayden şi col. (194) şi Chouteau şi col. (195 a) în 1963, erau ale unui amestec al formei B şi amorfe.

După Yang şi Guillory (188) sulfametoxipiridazina se întîlneşte sub trei modificaţii polimorfe cristalizate, ale căror date termice, determinate de autori, se pot urmări în tabela 32, curbele DTA şi spectrele IR în fig. 62, 63.

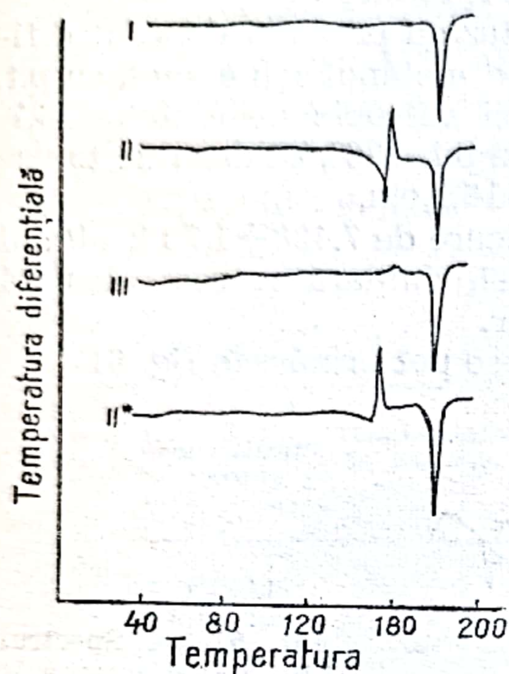


Fig. 62 — Termogramele diferenţiale a formelor polimorfe ale sulfametoxipiridazinei; II* N′ acetil sulfametoxipiridazină (după YANG şi GUILLORY, 188).

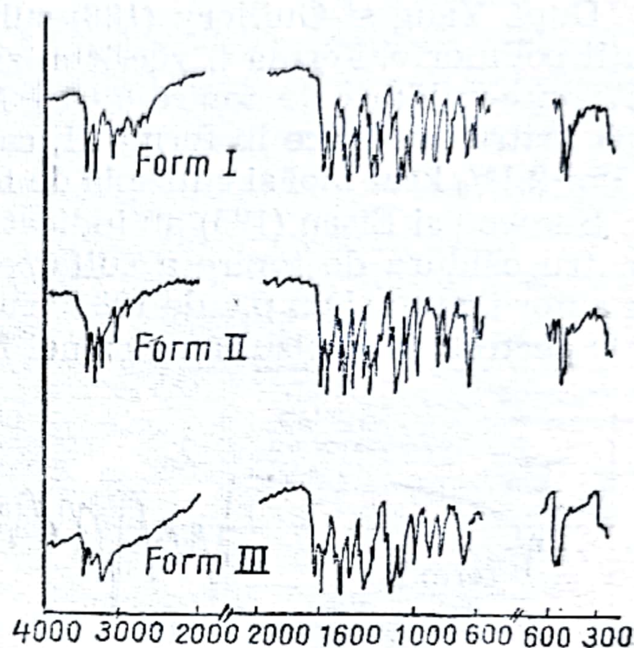


Fig. 63 — Spectrul I.R. al sulfmetoxipyridazinei I, II şi III (după YANG şi GUILLORY, 188).

Forma I constituie pulberea originală folosită în comerţ şi cristalele obţinute din soluţii metanolice, acetonice sau amestec de etanol-iso-octan şi prezintă un spectru IR identic cu cel reprodus de către Chouteau şi col. (195), şi Hayden (189).

Forma II absoarbe căldură la 154° (picul endoterm la 154°) pe care o cedează pe măsură ce se transformă în forma I (picul exoterm de la 160°). Încălzită la 160° sau triturată energic mai mult timp se transformă în forma I. Forma II* a fost obţinută de autori (188) prin recristalizarea N^1-acetilsulfametoxipiridazinei din n-butanol sau n-pentanol. Spectrele IR, diagramele de difracţie la raze X cît şi cromatogramele în strat subţire indică desacetilarea N^1-acetilsuflametoxipiridazinei şi transformarea ei în sulfametoxipiridazină. Forma cristalină rezultată

(195 a) J. CHOUTEAU, G. DAVIDOVICS, P. DEFRETIN — *Ann. Pharm. Fr.*, 21, 487 (1963).

Tabela 32

Constante fizico-chimice la formele polimorfe ale sulfametoxipiridazinei

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție kcal/mol	p.t.	Căldura de topire kcal/mol	Entropie e.u.	
						tranziție	topire
I	Acetonă, metanol, etanol-isooctan	—	—	180	6,91±2,4%	—	15,3
II	n-Butanol	endo 154	1,59±4,5%	180	6,82±1,4%	3,7	15,0
	n-Pentanol	exo 157	—1,59±5,2%			3,7	—
III	Apă	exo 160	—	180	6,09±1,1%	—	13,4
II*	n-Butanol	endo 149	0,66±2,6%	181	6,03±2,8%	1,6	13,3
	n-Pentanol	exo 153	—0,76±4,7%		—	1,8	—

* (N-acetilsulfametoxipiridazina dezacetilată recristalizată din n-butanol sau n-pentanol).

în urma acestui proces de desacetilare corespunde cu recristalizarea însăși a sulfametoxipiridazinei din aceiași solvenți cu toate că valorile căldurilor de tranziție și de fuziune ale formei II* sînt oarecum mai mici decît cele corespunzătoare formei II, datorită prezenței unei anumite cantități de sulfametoxipiridazină în stare amorfă, așa cum se poate constata din datele privitoare la difracția la raze X.

Forma III prezintă un mic pic exoterm la 160° care nu a permis autorilor să calculeze căldura de tranziție. Spectrul IR și difracția la raze X ale formei III diferă complet de cele ale formelor I sau II.

Sulfisoxazolul (Sulfafurazol) (SIX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat din date termomicroscopice existența a două forme polimorfe ale sulfisoxazolului, care au fost confirmate de lucrările lui Yang și Guillory (188).

Forma I, obținută prin recristalizare din apă la temperatura ordinară, prezintă un pic endoterm la 145° (fig. 64), cu o căldură de tranziție de 294 cal/mol, are p.t. la 196°, căldura de topire 7,46±0,9% Kcal/mol, entropia de tranziție 0,7 și cea de topire 15,9 e.u.; prin simplă triturare se transformă în forma II mai stabilă.

Forma II a fost separată prin recristalizare din n-pentanol, are p.t. 196°, căldura de topire 7,55±2,5% kcal/mol. și entropia de topire 16,1 e.u.

Ținînd seama de ușurința de transformare a formei I în II ele au spectre IR și scheme de difracție la raze X, identice.

Sulfametoxazolul (SMX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) utilizînd termomicroscopia au identificat trei modificații polimorfe ale sulfametoxazolului, dintre care numai două au fost obținute în stare suficient de pură pentru a garanta studiul spectrelor lor IR.

Yang și Guillory (188) folosind DTA, spectroscopia IR și difracția razelor X la studiul polimorfismului sulfamidelor au obținut trei modificații cristaline ale sulfametoxazolului ale căror constante termice determinate de autori, sînt indicate în tabela 33, curbele DTA și spectrele IR în fig. 65, 66.

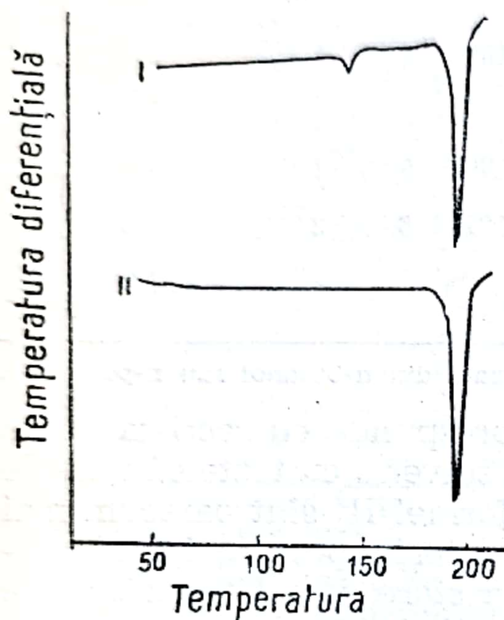


Fig. 64 — Termogramele diferențiale ale sulfisoxazolului I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

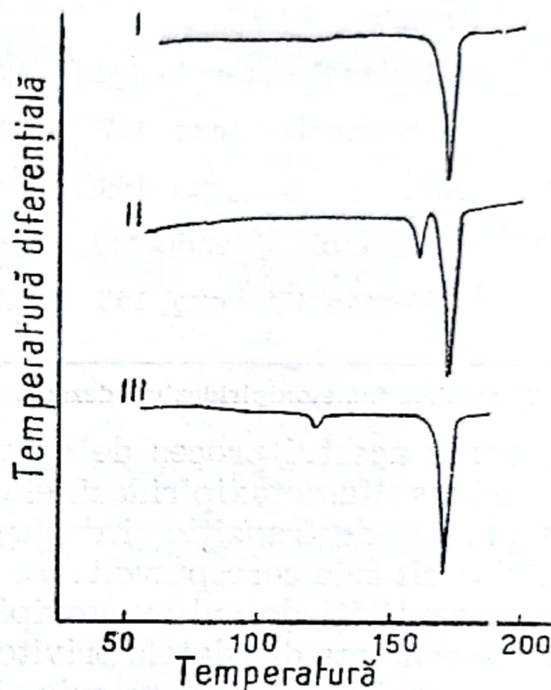


Fig. 65 — Termogramele diferențiale ale sulfametoxazolului I, II, III (după YANG și GUILLORY, 188).

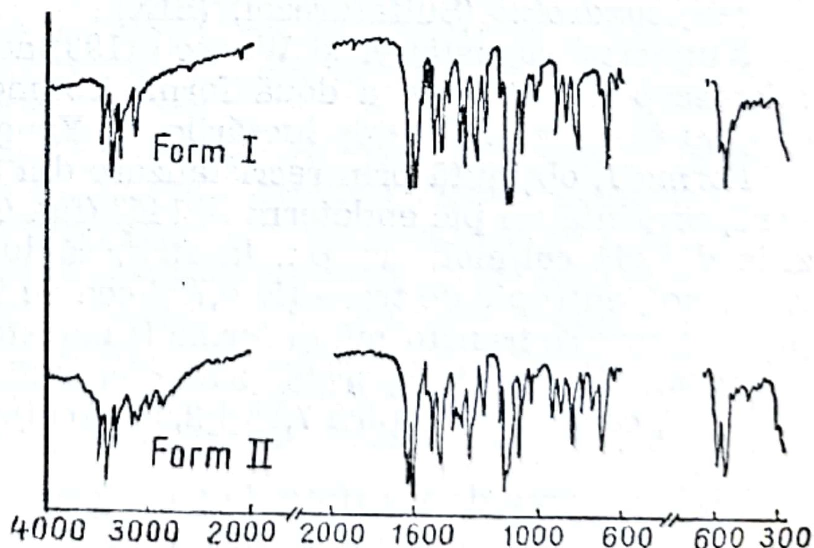


Fig. 66 — Spectrul I.R. a sulfametoxazol I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

Tabela 33

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfametoxazolului

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție cal/mol	p.t.	Căldura de topire kcal/mol	Entropie e.u.	
						tranziție	topire
I	n-Butanol, acetonă, metanol	—	—	170	5,86±2,0%	—	13,2
II	Apă și uscare din acetonă	166	—	170	6,03±6,1%	—	13,6
III	Apă	123	457±2,3%	170	5,48±2,6%	1,1	12,4

Curba DTA a formei II prezintă un pic de tranziție endoterm la 166°, foarte apropiat de picul de topire de la 170°, care nu au permis autorilor să calculeze temperatura și căldura de tranziție.

Spectrul IR al formei II prezintă benzi mai puțin intense la 3300 și 3180 cm^{-1} datorate vibrațiilor de valență a grupării (legăturii) N-H amidic (196) și benzi suplimentare la numere de undă inferioare 3080, 2990 și 1640 cm^{-1}, comparativ cu forma I, unde ultima bandă nu apare. Diferențe au mai fost găsite la 1395, 1330 și 1150 cm^{-1}.

Banda de la 1640 cm^{-1} este atribuită de autori vibrației transversale N-H (196), iar cele de la 1330 și 1158 cm^{-1} vibrațiilor de valență simetrică și asimetrică a legăturii S-O (197) ceea ce sugerează existența unei legături mai puternice N-H la forma II.

Încălzită la 164°, spectrul formei II devine identic cu cel al formei I.

Datele difracției razelor X asupra pulberilor respective indică unele asemănări ale celor două forme. Deși forma II poate fi transformată, aparent, în forma I, această transformare necesită însă o cantitate de energie mult superioară celei rezultate prin triturarea ei.

Sulfaethidolul (SE)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat existența a trei modificații polimorfe ale sulfaethidolului, dintre care cea de a treia a fost obținută numai într-un amestec binar cu sulfametizolul.

Yang și Guillory (188) au descris două modificații polimorfe ale sulfaethidolului.

---

(196) K. ITO, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 420 (1967).
(197) G. SCHWENKER — *Arch. Pharm.*, 295, 753 (1962).

Curba DTA a formei I, fig. 67, izolată prin recristalizare din n-butanol sau n-propanol prezintă un pic endoterm la 181° corespunzător temperaturii de tranziţie, de aproximativ 10 ori mai mare decît picul corespunzător punctului de topire de la 187°. Căldura de fuziune a formei I, are valoarea 5,50±2,6% kcal/mol, iar entropia de fuziune 11,9 e.u. (188).

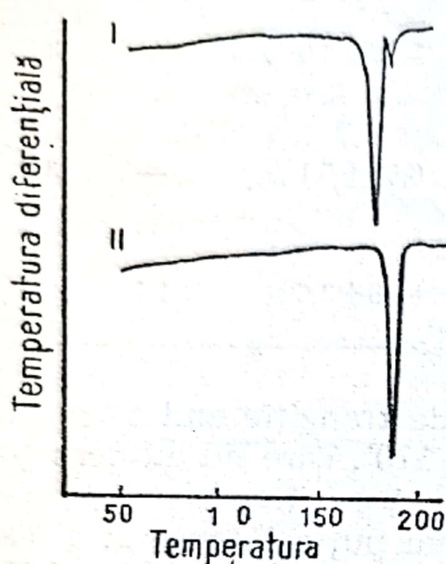


Fig. 67 — Termogramele diferenţiale ale sulfaethidolului I, II (după YANG şi GUILLORY, 188).

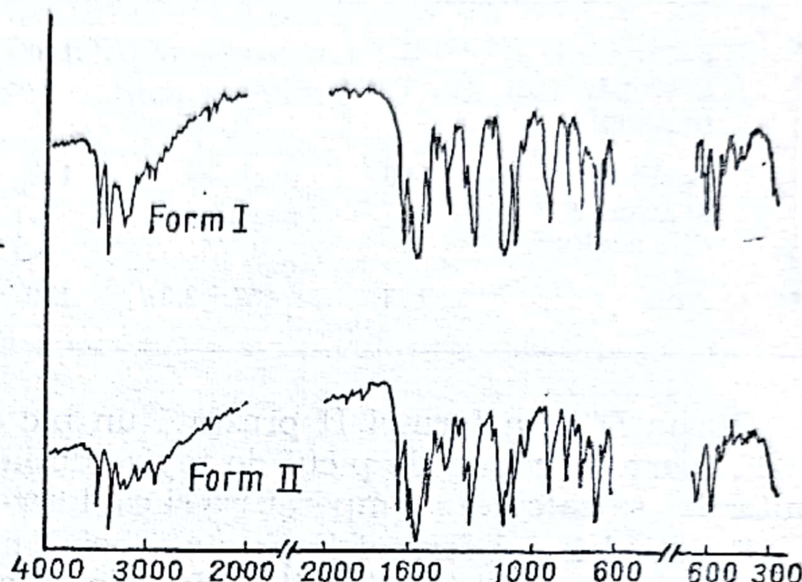


Fig. 68 — Spectrul I.R. al sulfaethidolului I şi II (după YANG şi GUILLORY, 188).

Forma II a fost obţinută prin cristalizare din metanol sau etanol şi prezintă următoarele valori ale constantelor termice : p.t. 188°, căldura de topire 6,58±2,2% kcal/mol şi entropia de fuziune (topire) 14,3 e.u.

În spectrele IR ale celor două modificaţii polimorfe, fig. 68, se observă diferenţe la 3200 cm^{-1}, datorate vibraţiei de valenţă a legăturii N-H amidic, 1630—1620, 1320—1270 şi 1140—1120 cm^{-1}, atribuite vibraţiilor transversale a legăturii N-H şi vibraţiilor simetrice şi asimetrice a legăturii S-O (162, 163). De asemenea, diferenţe se întîlnesc şi în datele privind difracţia la raze X a celor două forme.

Caracteristicile de topire şi spectrele IR ale formelor polimorfe I, II, descrise de Kuhnert şi Brandstätter, corespund cu formele II şi I ale lui Yang şi Guillory.

Sulfametoxidiazina (Sulfametin, Bayrena) (SMD)

Svatek şi col. (198) au indicat pentru prima dată în 1966 existenţa a două modificaţii polimorfe ale sulfametoxidiazinei. Mesley şi col. (187) în 1967 au descris trei modificaţii cristaline şi una amorfă. Mous-

tafa și col. (199) în 1971 au publicat metodele de preparare a trei modificații polimorfe, doi solvați și o formă amorfă, pe care le-a studiat cu ajutorul spectrelor IR și a difracției razelor X.

Forma I, analoagă cu forma α a lui Svatek, se obține prin cristalizare din apă fierbinte sau prin încălzirea celorlalte forme la 150°.

Forma II se obține prin răcirea rapidă a unei soluții saturate în etanol.

Forma III a fost preparată prin cristalizare din metanol, isopropanol, acetat de etil sau prin precipitare dintr-o soluție de acetonă prin adăugare de apă.

Formele IV și V sînt solvați și au fost obținute prin cristalizare din dioxan, respectiv din cloroform.

Forma amorfă a fost obținută prin răcirea topiturii celorlalte forme.

Formele polimorfe se pot transforma unele în altele prin: cristalizare, încălzire, suspendare în apă sau măcinare.

Prin cristalizare într-un solvent corespunzător oricare din formele polimorfe se transformă unele în altele.

Prin încălzire la 150° toate formele polimorfe se transformă în forma I. Un procedeu similar a fost sugerat de către Mesley și Houghton în 1966 (187) în scop de identificare.

Suspensia în apă, un timp care variază în funcție de natura probei și dimensiunile particulelor, duce la transformarea tuturor formelor polimorfe în forma III.

Inițial formele IV, V și cea amorfă se transformă în forma I, care în timp trece în forma III. Transformarea formei II în III are loc într-un timp scurt.

Măcinarea uscată duce la transformarea formelor polimorfe în forma III; ca fază intermediară a fost decelată forma I. Transformarea este mult accelerată dacă măcinarea se face sub apă.

Obținerea formelor polimorfe indicate de Svatek și col. în 1966 (198), Mesley (187) sînt greu de reprodus.

Forma α (p.t. 212°) preparată de către Svatek și col. (198) în 1966, printr-o cristalizare dintr-o soluție apoasă caldă prin agitare rapidă, este similară, pe baza spectrelor IR, cu forma I.

Forma β (p.t. 197°), obținută prin cristalizare dintr-o soluție saturată la temperatura camerei, sau din acetonă, este identică cu forma III, pe baza spectrelor IR.

După Moustafa și col. (199) toate formele au p.t. între 212—214°,

---

(198) E. SVATEK, E. KNABLOCH, Z. BUDESINSKY — *Ceskoslov. farm.*, 15, 470 (1966), Chem. Abst., 66, 9247, 98, 514 (1967).

(199) M. A. MOUSTAFA, A. R. EBIAN, SAID A. KHALIL, M. MOTAWI — *J. Pharm. Pharmacol.* (1971), 23, 868—874.

date care nu corespund cu cele ale lui Svatek și col. (198) care atribuiau formei β p.t. 197°.

Ca și în cazul altor sulfamide, spectrele IR în nujol ale sulfametoxidiazinei, indică existența unor asocieri a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare, care ar implica gruparea de amină aromatică a unei molecule cu gruparea sulfonică a altei molecule. Existența unor astfel de legături se manifestă printr-o slăbire a frecvenței ν (N-H) evidentă în spectrul IR al formei II (200). Benzile de absorbție corespunzătoare acestor vibrații apar la frecvențe sub 3275, 3365 cm^{-1} în spectrul formei II, comparativ cu 3345, 3458 cm^{-1} pentru forma I.

Existența în spectrul IR al formelor IV și V a unei bande intense la 1253 cm^{-1}, una la 1120 cm^{-1} și alta și mai intensă la 755 cm^{-1}, sugerează existența acestora sub formă de solvați cu dioxan, respectiv cu cloroform. O observație similară a fost descrisă de către Mesley din 1965 (201) și de către Cords (202) în 1953 la aducții unor steroizi cu cloroform.

Multe diferențe în spectrul IR al formelor cristaline apar în regiunea „amprentelor digitale". Deși corelarea acestor diferențe cu modul de asociere dintre molecule în rețeaua cristalină a diferitelor forme este destul de dificilă, totuși dovezile existente confirmă părerile lui Mesley și Houghton (1967) (187), Svatek și alții (1966) (198) care au exclus tautomeria amidimidă ca urmare a diferențelor existente în spectrele IR ale diferitelor forme cristaline ale sulfametoxidiazinei.

Studiul comparativ al vitezei de dizolvare al diferitelor forme cristaline a arătat diferențe însemnate în viteza de solubilitate și solubilitatea formelor I, III, IV și V pe de o parte și forma II și cea amorfă pe de altă parte (fig. 69).

Spectrele IR au confirmat transformarea diferitelor forme în forma III. Diferențele de entropie calculate la solubilizarea formelor II și III ($\Delta H = -6530$ cal/mol pentru forma III și —5111 cal/mol pentru forma II) ar putea fi atribuită de asocierea moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare (202).

Pe baza studiului întreprins, Moustafa și col. (199) recomandă că forma II, metastabilă, cu solubilitatea cea mai mare în apă este cea mai indicată să fie utilizată în farmacie. Transformarea formei II în forma III, stabilă în apă, cu cea mai mică solubilitate, constituie un

---

(200) L. J. BELLAMY — The Infrared Spectre of Complex Molecules, p. 248, London (1964).
(201) R. J. MESLEY — *Chemy. Ind.*, 1594, (1965).
(202) H. CORDS — *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5416 (1953).

factor important în aprecierea stabilității sale chimice și a disponibilității biologice. Forma I ar putea constitui, după autorii citați, un material de referință corespunzător pentru identificarea sulfametoxidiazinei I. De altfel în preparatele comerciale studiate de către autorii citați, tablete și suspensii, a întîlnit forma I sau un amestec al formei I cu III.

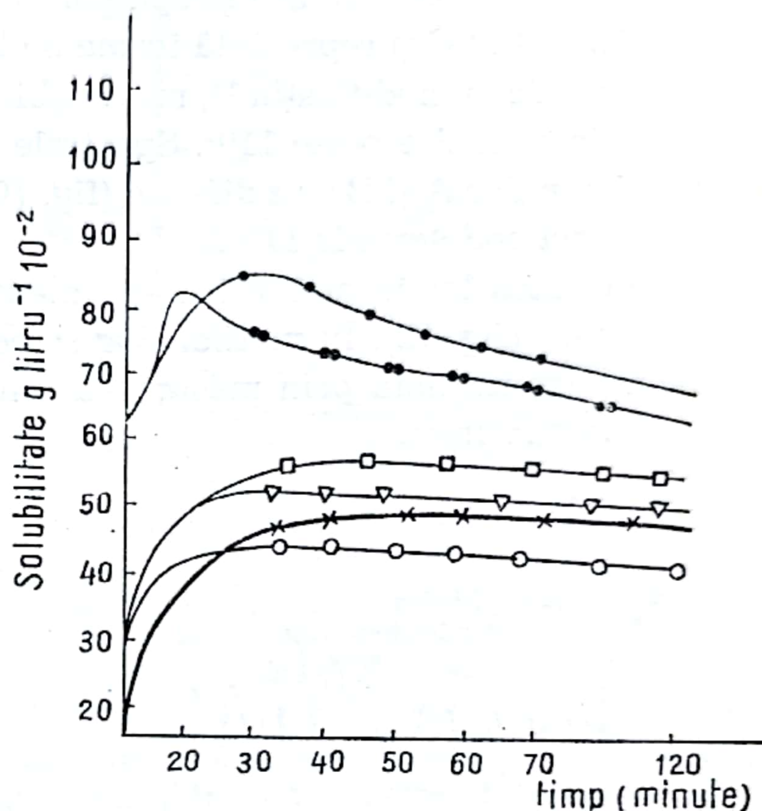


Fig. 69 — Solubilitatea sulfametoxidiazinei în HCl 0,1n (x = forma I; ● = forma II; o=forma III; □=forma IV; △=forma V; oo=forma amorfă).

Tolbutamida (TA)

Simmons și col. (204) au descris existența a două modificații polimorfe ale tolbutamidei, pe care le-a notat cu A și B.

Forma A a fost obținută în felul următor: se dizolvă 25 g tolbutamidă în 50 ml benzen fierbinte; se adaugă 25 ml hexan cald și se lasă să cristalizeze la rece. Cristalele prismatice obținute sînt spălate, după filtrarea soluției, cu un amestec de benzen-hexan 1 : 1, rece. Se obțin 24,3 g polimorf A, cu p.t. 127—128°.

Același compus a fost obținut de autori și prin dizolvarea a 108 g tolbutamidă în 1 l apă și 40 ml amoniac concentrat, adăugînd soluției 40 ml acid acetic în 400 ml apă, picătură cu picătură și agitînd. Precipitatul format se spală cu apă și se usucă în vid, obținînd 106 g.

---

(203) F.R. ed. a VIII-a, Ed. medicală (1968).
(204) D. L. SIMMONS, R. J. RANZ, N. D. GYANCHANDANI, P. PICOTTE — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 7, 4, 121 (1972).

Pe baza studiului întreprins de autori cu ajutorul spectrelor IR, a analizei termice diferenţiale şi a spectrului de difracţie la raze X, asupra cristalelor obţinute prin metodele descrise, rezultă că se obţine acelaşi produs, deşi forma cristalelor este diferită.

Forma B se obţine prin dizolvarea a 20 g tolbutamidă într-o soluţie fierbinte de alcool (40 ml) şi apă (20 ml) şi cristalizare din soluţie. Are p.t. 126—128°C şi reprezintă forma metastabilă.

Trecerea de la modificaţia B, metastabilă, la modificaţia A, stabilă, se face prin încălzire peste 110°. Spectrele IR de raxe X şi termogramele polimorfilor A şi B sînt diferite (fig. 70, 71), polimorful B prezentînd un punct endoterm la 113°.

Solubilitatea lor în apă şi într-un mediu intestinal artificial, sînt asemănătoare (fig. 72). În mod analog se comportă şi absorbţia lor în organism, determinată prin măsurarea concentraţiei lor în ser şi determinarea glicemiei.

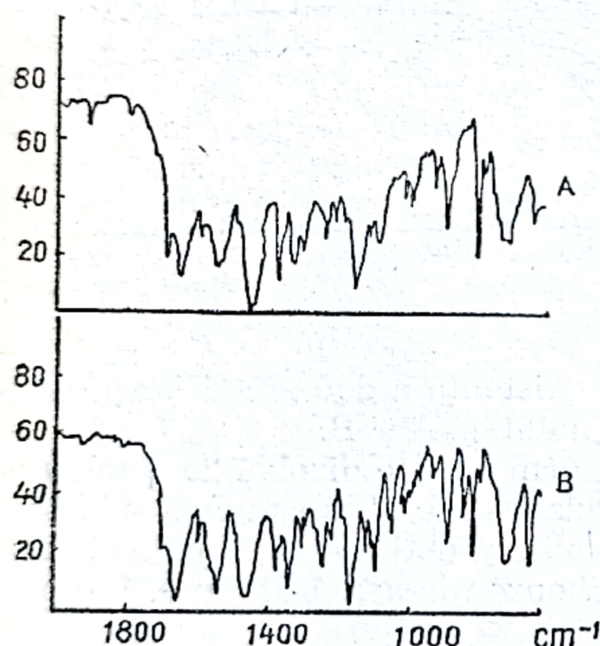


Fig. 70 — Spectrul I.R. a formelor polimorfe A şi B ale tolbutamidei, în Nujol (după SIMMONS şi col., 204).

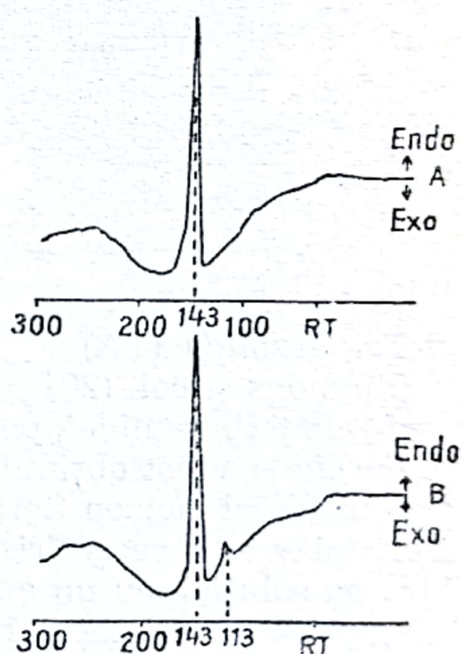


Fig. 71 — Termogramele polimorfilor A şi B ai tolbutamidei (după SIMMONS, 204).

Din date publicate în literatura de specialitate privind polimorfismul sulfamidelor şi mai ales din cele ale lui Yang şi Guillory (188), reiese că diferenţele principale care apar în spectrele IR ale diferi-

telor modificații polimorfe ale aceluiași compus sînt situate în regiunea vibrațiilor de valență a grupărilor $-NH_2$ și NH și a vibrațiilor de valență simetrice și asimetrice a grupării $-SO_2$.

Numărul mare al formelor polimorfe în clasa sulfamidelor se datorește, după majoritatea autorilor, posibilităților diferite de asociere a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare care ar implica atît atomii de hidrogen N_4 al grupării aminice cît și atomul de hidrogen de la atomul de azot N_1 al grupării sulfonamidice substituite. La modificațiile polimorfe stabile legăturile de hidrogen sînt mai puternice (206).

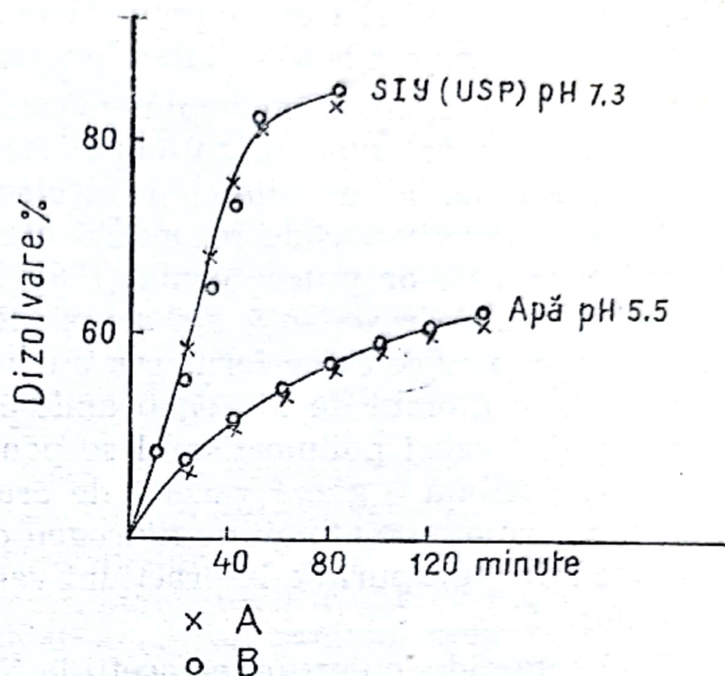


Fig. 72 — Curbele de solubilitate a polimorfilor A și B ai tolbutamidei (după SIMMONS și col., 204).

Structura cristalină a unor forme polimorfe ale sulfamidelor bazate pe difracția cu neutroni și cu raze X, ca cele ale sulfanilamidei (174), sulfatiazolului (186) indică existența unor astfel de legături de hidrogen. Așa de ex. sulfanilamida formează cristale ortorombice cu opt molecule în fiecare celulă elementară.

Fiecare moleculă, așezată în straturi paralele cu axa cristalografică c, formează legături de hidrogen cu alte patru molecule din același strat prin intermediul a două legături de hidrogen mai puternice (2,94 Å) și două legături de hidrogen foarte slabe (3,12 Å) de tip NH . . . . . O. Legăturile mai puternice formează un lanț de molecule în direcția X, straturile de molecule fiind legate între ele prin intermediul legăturilor mai lungi (3,06 Å), de tip NH .-.-.-. O cu energii inferioare (174).

β-sulfanilamida și γ-sulfanilamida, ale căror structuri cristaline au fost determinate de către Alléaume și Decap (205) formează

(205) M. ALLÉAUME, J. DECAP — *Acta Cryst.*, 18, 731 (1965); 19, 934 (1965).
(206) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, F. BACHLEITNER-HOFFMANN — *Sci. Pharm.*, 39, 15 (1971).

cristale monocline în care celula elementară este constituită din patru molecule.

Substituirea unui atom de hidrogen de la atomul de azot N_1 influențează steric și electronic pe celălalt atom de hidrogen care poate participa la formarea legăturii de hidrogen.

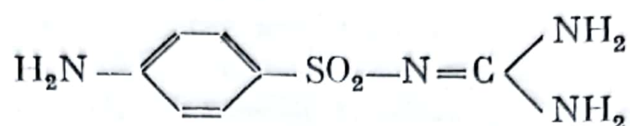
Grupele funcționale cu volum mare împiedică apropierea hidrogenului amidic de oxigenul sulfonamidic al moleculei învecinate; ele pot mări sau micșora densitatea de electroni a azotului amidic datorită unui efect inductiv sau de rezonanță afectînd astfel tăria legăturilor de hidrogen ce s-ar putea forma (188). Ansamblul efectelor sterice, inductive sau de rezonanță ale grupărilor funcționale pot, în unele cazuri, să împiedice chiar formarea unor legături de hidrogen în care este implicat atomul de hidrogen amidic al sulfamidelor substituite. În astfel de cazuri polimorfismul se poate întîlni totuși, în cazul în care este posibilă o gamă variată de aranjamente ale legăturilor de hidrogen formate de atomii de hidrogen de la atomul N_4 sau dacă pot avea loc diferite tipuri de interacțiuni van der Waals între moleculele de sulfamidă.

Sulfacetamida, cu gruparea acetil la N_1, care mărește mult aciditatea celuilalt atom de hidrogen al funcției amidice, comparativ cu sulfanilamida, nu prezintă modificații polimorfe, absența acestora poate fi atribuită, probabil, formării unor legături de hidrogen puternice prin intermediul hidrogenului amidic. La absorbția unei cantități suficiente de energie pentru a rupe legăturile de hidrogen existente are loc deformarea cristalului, urmată de topirea sulfacetamidei. Atît p.t. (183°) cît și căldura de topire 5,35 kcal/mol a sulfacetamidei sînt mai ridicate decît parametrii corespunzători sulfanilamidei, 166° și 5,27 kcal/mol.

De altfel în clasa sulfamidelor s-a constatat că substanțele care nu prezintă modificații polimorfe au p.t. și călduri de topire superioare compușilor care au modificații polimorfe.

Importanța contribuției atomilor de hidrogen de la atomul de azot N_1 în polimorfismul sulfamidelor poate fi observată în cazul sulfatiazolului, sulfametoxipiridazinei, care prezintă mai multe modificații polimorfe, în timp ce la derivații acetilați corespunzători polimorfismul nu se întîlnește (188). Deși existența hidrogenului amidic este deosebit de importantă în existența polimorfismului sulfamidelor, totuși prezența sa nu este indispensabilă. Așa de exemplu sulfacetamida sodică și sulfaguanidina prezintă modificații polimorfe. În primul caz la formarea legăturilor de hidrogen ar participa atomii de hidrogen de la azotul N_4 din gruparea paraaminică.

În cazul sulfaguanidinei, cu structura sa moleculară simetrică (172), cu trei grupe amino libere, mărește mult numărul posibilităților de formare a legăturilor de hidrogen. Așa cum s-a arătat, sulfaguanidina formează patru modificații polimorfe și un solvat.



În cazul sulfabenzamidei, participarea grupării carbonil la formarea legăturii de hidrogen este mai mare comparativ cu celelalte grupe, ca urmare a unei delocalizări probabile a electronilor de la nucleul benzenic la oxigenul carbonilic. De altfel banda de absorbție a grupării carbonilice suferă în acest caz o deplasare către frecvențe mai mici (1680 cm^{-1}) și își modifică și forma (188).

Este interesantă comportarea sulfametizolului și sulfaetidolului, sulfamide, care diferă între ele numai prin natura radicalului metil, respectiv etil de la nucleul N_1 substituit.

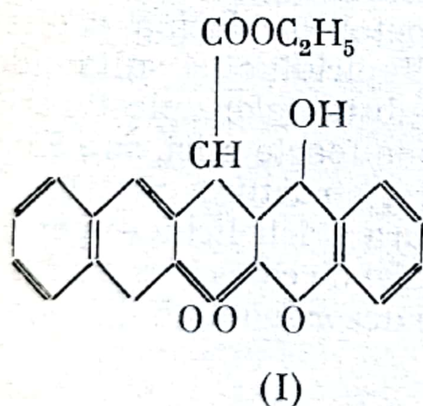
Primul nu prezintă forme polimorfe suficient de stabile care să permită caracterizarea lor, în timp ce sulfaetidolul prezintă două modificații polimorfe. Punctul de topire mai ridicat al sulfametizolului 257° comparativ cu cel al sulfaetidolului, 187°, implică o structură mai compactă a rețelei cristaline a primului compus. Exemplul de mai sus ne arată că este dificilă prevederea existenței formelor polimorfe a unor substanțe numai pe baza analogiei și asemănării structurilor lor chimice.

În studiul lor detailat privitor la polimorfismul sulfamidelor, Yang și Guillory (188) au arătat că N_1-acetilsulfametoxipiridazina și unele modificații cristaline ale sulfabenzamidei, sulfapiridinei și sulfaetidolului au o comportare termică caracteristică substanțelor „plastic cristaline“ — caracterizată prin entropii de fuziune foarte mici, sub 5 e.u. În astfel de cazuri, imediat înainte de topire, structura cristalină a acestor compuși este asemănătoare cu structura stării lichide; pentru distrugerea completă a rețelei cristaline, în astfel de cazuri, este nevoie numai de un mic procent suplimentar de stare dezordonată.

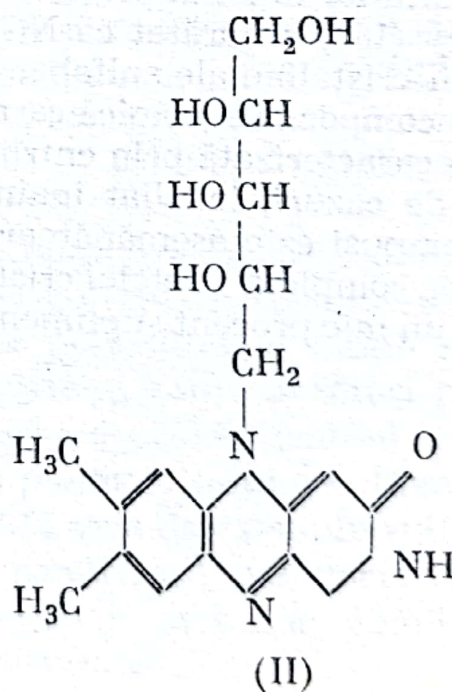
8.

POLIMORFISMUL ALTOR SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE

Tromexan. (Aethilbiscumacetat) bis- (4 -hidroxicumarinil)-etil-3-acetat de etil (I), anticoagulant de sinteză, este pulbere cristalină, albă-gălbuie, cu gust amar, care prezintă fenomenul de dimorfism. Modificația polimorfă I este stabilă, are p.t. 177—182° și o solubilitate de 8,9 mg/100 ml la 20° și pH 3,8. Modificația II este metastabilă, cu p.t. 153—160°C și are o solubilitate determinată în aceleași condiții, superioară, de 15,3 mg/100 ml (181).



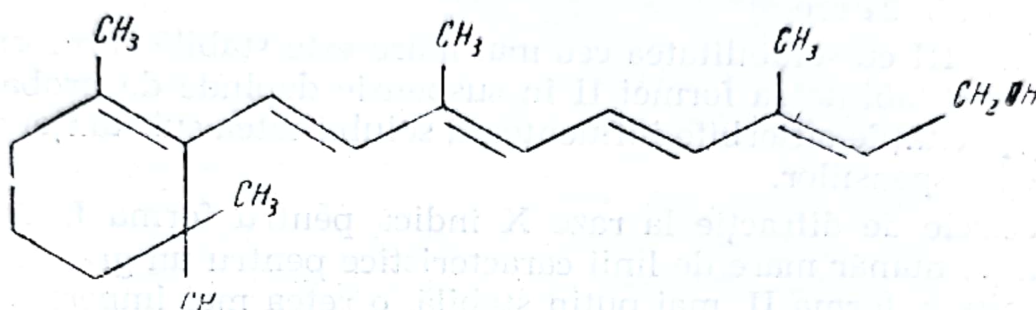
(I)



(II)

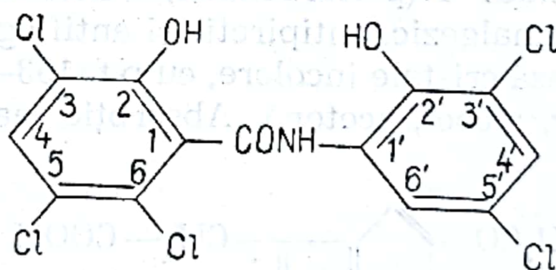
Riboflavina. 6,7-dimetil-9 (D-11-ribitil) izoaloxazina (II) sau lactoflavina, vitamina B_2, pulbere cristalină, galben-portocalie, insolubilă în apă (1 : 8000), alcool, eter, cloroform, prezintă trei modificaţii cristaline: I cu p.t. 291—293°, II p.t. 278 şi III p.t. 283°C. Solubilitatea lor în apă la 25°C este de 60, respectiv 80 şi 1200 mg/l (207).

Vitamina A (Retinol) 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexan-1-il) -2,4,6,8-nonatetraen-1-01, formează cristale prismatice, galbene din oxid de propilen sau eter de petrol, cu p.t. 62-64°. Este insolubilă în apă, solubilă în alcool absolut, metanol, cloroform, eter, glicerol şi are o acţiune antixeroftalmică, de protecţie a epiteliilor.



Acidul vitaminei A formează două modificaţii polimorfe: cristale monocline, metastabile care se transformă la 120°, ireversibil, în cristale tricline cu p.t. 180°C. Parametrii celulei elementare au valorile :

$a = 8{,}04$; $b = 28{,}49$; $c = 5{,}996$ Å; $\alpha = 50°58'$; $\beta = 71°38'$; $\gamma = 95°7'$; $d = 1{,}09$ g/cm^{-3} (208).



Oxyclozanida sau 2,2'-dihidroxi-3,3', 5,5', 6-pentachlorobenzanilida, cristale cu p.t. 209—211°, cu acţiune antihelmintică, formează 3 modificaţii polimorfe, caracterizate cu ajutorul spectroscopiei IR, difracţiei razelor X şi DSC de către Pearson şi col. (209).

---

(207) L. KROWCZYNSKI — *Farm. Polska*, 27, 12, p. 931 (1971).
(208) C. H. STAM, H. CAROLINA, MAC. GILLORRY — *Acta Cryst.*, 16, 62 (1963).
(209) J. T. PEARSON, G. VARNEY — *J. Pharm. Pharmacol.*, 25 Suppl., p. 62—70 (1973).

Prepararea modificaţiilor polimorfe s-a făcut prin răcirea lentă dintr-un volum mare de soluţie apoasă fierbinte, răcire rapidă, precipitare prin adăugare de apă şi uscarea cristalelor la 60°.

Precipitarea lentă favorizează formarea formei I iar cea rapidă a formei II.

Solubilitatea în apă a formelor polimorfe variază în ordinea: forma III > forma II > forma I. Astfel solubilitatea polimorfului III este de aproximativ 1,5 ori mai mare decît a formei II şi de aproximativ 4 ori mai mare decît a formei I. Solubilitatea în p.p.m. în 0,1% g/v Tween 80, este de aproximativ 28 pentru polimorful I, 73 pentru II şi 109 pentru III, în 24 ore.

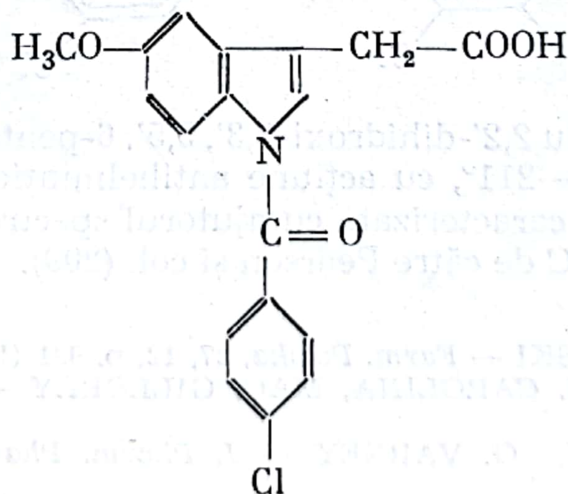
Forma III cu solubilitatea cea mai mare este stabilă sub formă de suspensie. Stabilitatea formei II în suspensie depinde de proba folosită; impurităţile adsorbite influenţează solubilitatea substanţei şi stabilitatea suspensiilor.

Spectrele de difracţie la raze X indică pentru forma I, cea mai stabilă, un număr mare de linii caracteristice pentru un grad înalt de cristalinitate, forma II, mai puţin stabilă, o reţea mai imperfectă, iar pentru forma III o stare intermediară.

Spectrele IR indică diferenţe în special în regiunea 1100—1350 cm^{-1}.

Căldurile de fuziune determinate prin DSC ($KJ\ mol^{-1}$) $1°\ min^{-1}$ şi $8°\ min^{-1}$ sînt de ordinul 43, respectiv 44,7 pentru forma I, 41 respectiv 40 pentru forma II şi 32,37 respectiv 36,01 pentru forma III.

Indometacin. Acidul 1-(p-clorbenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acetic), medicament analgezic, antipiretic şi antiflogistic, bine resorbit pe cale orală, formează cristale incolore, cu p.t. 153—154, insolubile în apă, solubile în eter, alcool, acetonă. Absorbţie maximă în etanol la 230, 260 şi 319 nm.



Indometacinul prezintă patru modificații polimorfe și pseudopolimorfi nestoechiometrici (209 a).

Forma I cu p.t. 160°C și forma II cu p.t. 154°C pot fi ușor izolate în formă pură din topituri și din solvenți (etanol, acid acetic glacial, acetat de etil, dimetilformamidă).

Forma III cu p.t. 148°C, a fost pusă în evidență prin încălzirea la 110°—115° a dispozitivului Köfler. Forma IV cu p.t. 134°C, poate fi izolată în stare pură din topitură și metanol la cald.

Spectrele IR ale formelor I, II și IV și a solvaților sînt net diferite și pot servi la identificare.

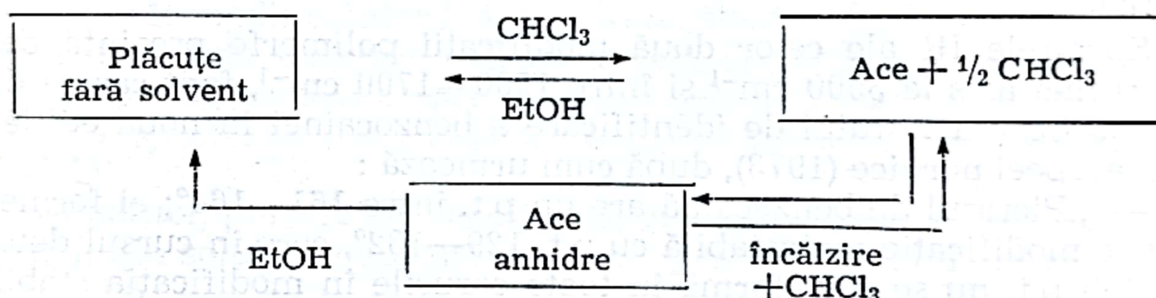
Solubilitățile în apă ale diferitelor modificări scad cu creșterea p.t., forma termodinamic cea mai puțin stabilă avînd solubilitatea **maximă.**

Eritromicina formează un solvat prin cristalizare din acetonă și cloroform, care pierde cu ușurință solventul la expunere la aer (210), iar *gramicidina* un solvat cu acetona pe care-l pierde la uscare (211).

Nitrofurmentona

Borka și col. (212) au obținut, sub formă de ace, o formă solvatată a nitrofurmentonei, solvatată cu 1/2 mol. cloroform, care prin încălzire la 105° se desolvatează și devine anhidră, sub formă de ace.

Nitrofurmentona comercială se întîlnește sub formă de plăcuțe anhidre. Între cristalele în formă de plăcuțe și ace solvatate și cristalele solvatate cu 1/2 moleculă de cloroform există următorul ciclu de transformări.



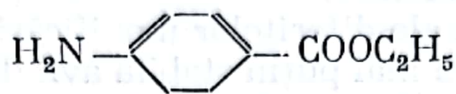
Nitrofurmentona sub formă de ace nesolvatate, anhidră, prezintă cea mai redusă solubilitate în apă (30—40 mg/100 ml în 24 ore); solubilitatea formei solvatate este de 50—60 mg/100 ml, iar a plăcuțelor lipsite de solvent de 60—70 mg/100 ml. În alcool cea mai ridicată solubilitate se întîlnește la forma solvatată cu 0,5 moli cloroform, după care urmează acele anhidre, iar plăcuțele prezintă solubilitatea minimă.

(209 a) L. BORKA — Acta Pharm. *Suecica*, vol. 11, 3, p. 295 (1974).
(210) H. A. ROSE — *Anal. Chem.*, 26, 938 (1954).
(211) P. E. OLESEN, I. SZABO — *Nature*, 183, 749 (1959).
(212) L. BORKA, P. R. KRISTIANSEN, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, **9, 573 (1972).**

Difractograma de raze X a formei nesolvatate prezintă diferenţe faţă de forma solvatată, cu 0,5 moli cloroform, în timp ce spectrele IR ale formei nesolvatate şi solvatate sînt similare, exceptînd benzile de absorbţie mult mai slabe ale cloroformului (750 cm^{-1}).

Picratul de benzocaină

Anestezina sau benzocaina (p-aminobenzoatul de etil), este o pulbere cristalină, incoloră, cu gust amar, p.t. 88—92°, insolubilă în apă (1 : 2500), uşor solubilă în alcool, eter, cloroform, cu acţiune anestezică locală.



Picratul de benzocaină cu p.t. 129—132° este folosit de unele farmacopei, ca de exemplu cea nordică (1963) ca test de identificare a benzocainei. După indexul Merck ed. 8 din 1968, p.t. al picratului de benzocaină este 134°.

Nielsen şi Borka (213) au arătat că picratul de benzocaină, încălzit timp de 2 sau mai multe ore la 105°C, se transformă într-o altă modificaţie polimorfă, mai stabilă, cu p.t. 162—163°. Picratul de benzocaină cu p.t. 129—132°C reprezintă o formă polimorfă metastabilă; în stare pură această modificaţie se topeşte la 132—133° şi rămîne topită atît timp cît se menţine această temperatură. Resolidificată se topeşte la 162°.

Spectrele IR ale celor două modificaţii polimorfe prezintă deosebiri mai ales la 3500 cm^{-1} şi între 1500—1700 cm^{-1}, fapt care a dus la modificarea testului de identificare a benzocainei în noua ediţie a farmacopeei nordice (1973), după cum urmează :

— „Picratul de benzocaină are un p.t. între 161—164°; el formează şi o modificaţie metastabilă cu p.t. 129—132°, care în cursul determinării p.t. nu se transformă în toate cazurile în modificaţia stabilă, cu p.t. ridicat".

Reluînd cercetările efectuate asupra dimorfismului picratului de benzocaină, Borka şi Kuhner—Brandstätter (213 a) au studiat în topitură şi în soluţie sistemul benzocaină-acid picric. Amestecul echimolecular conţine 4 forme polimorfe; se formează în acelaşi timp un picrat dimorf, enantiotrop, notat de autori cu A şi B, cu punct de topire neomogen, care conţine 2 moli benzocaină: 1 mol acid picric.

Modificaţia A este stabilă la temperatură joasă faţă de B, stabilă la temperatură ridicată faţă de A; punctul de tranziţie este la 111°C.

---

(213) T. K. NIELSEN, L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 9, 503 (1972).
(213 a) L. BORKA, M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Arch. Pharmaz.*, 307, 5, 377—384 (1974).

Cristalizarea spontană la 90°C a picratului de benzocaină echimolecular duce la formarea a trei modificații polimorfe, sub formă de sferuleți, după cum urmează :

— forma polimorfă I apare foarte rar spontan din topitură; se obține prin însămînțarea topiturii la 140°; este forma stabilă cu p.t. 162°.

— forma polimorfă II, cu p.t. 128°; sferuleți netezi, incolori.

— forma polimorfă III, cu p.t. 125°; sferuleți cu formă neregulată colorați în brun-gălbui, inițial stabili în etanol.

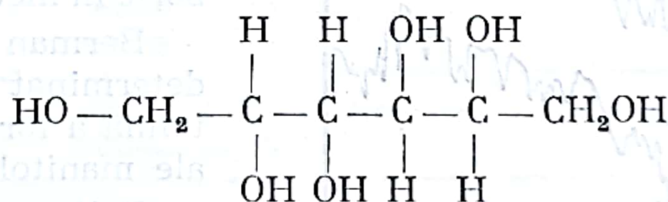
— forma polimorfă IV, cu p.t. 125°; sferuleți sub formă de ace fine, colorați în brun, complet solubili în etanol, care se diferențiază greu de cei ai formei III. Modificația III apare însă din cristale reziduale prin răcirea lentă a topiturii sub formă de plăcuțe, sau chiar spontan prin răcirea lentă a topiturii la aproximativ 115° sub formă de plăci. Modificația IV cristalizează prin răcirea lentă a topiturii sub formă de sferuleți fibroși, sau sub formă de ace.

Prin cristalizare din solvenți nu s-au separat decît formele I și II, cu p.t. mai mari cu 1—2°, comparativ cu aceleași forme izolate din topitură. Din solvenți apoși cristalizează monohidratul. Prin uscarea cristalelor aproximativ 5 minute la 105°, majoritatea lor prezintă p.t. al formei II, iar după 60 minute predomină forma I.

În figurile 73 și 74 sînt reproduse după autorii citați spectrele IR ale hidratului și modificațiilor polimorfe I—IV ale picratului de benzocaină.

Spectrele modificațiilor I și II, cristalizate din topitură sau solvenți sînt identice, cu excepția hidratului. Se observă astfel diferențieri nete, datorate grupării carbonil pentru cele trei modificații care apar la 1698 respectiv la 1688, 1708 și 1731 cm^{-1} pentru modificațiile I, II, III și IV.

D-Manitol, pulbere cristalină albă, gust dulce, ușor solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool, metanol, practic insolubilă în eter.



Este utilizat în perfuzii intravenoase în soluții apoase 5—20‰ în explorarea funcțiilor renale, diuretic în diferite oligo-anurii, în sindromonefrite, oedeme cerebrale, hipertensiune oculară și adjuvant al unor substanțe medicamentoase buvabile, injectabile sau excipient în comprimate (214).

---

(214) Pro Pharmacopeea, *Annal. pharm. fr.*, 31, 9—10, 635 (1973).

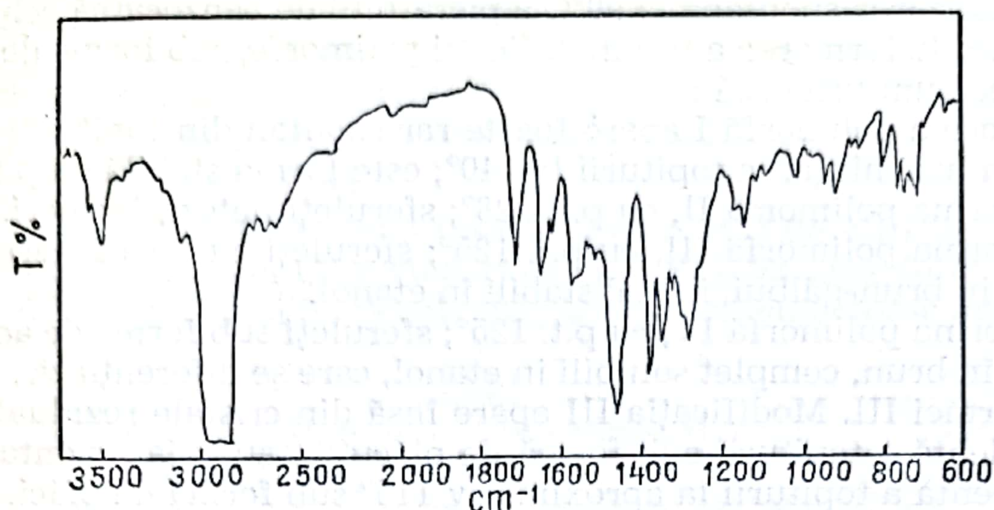


Fig. 73 — Spectrul I.R. al hidratului picratului de benzocaină (după BORKA și col. 213 a).

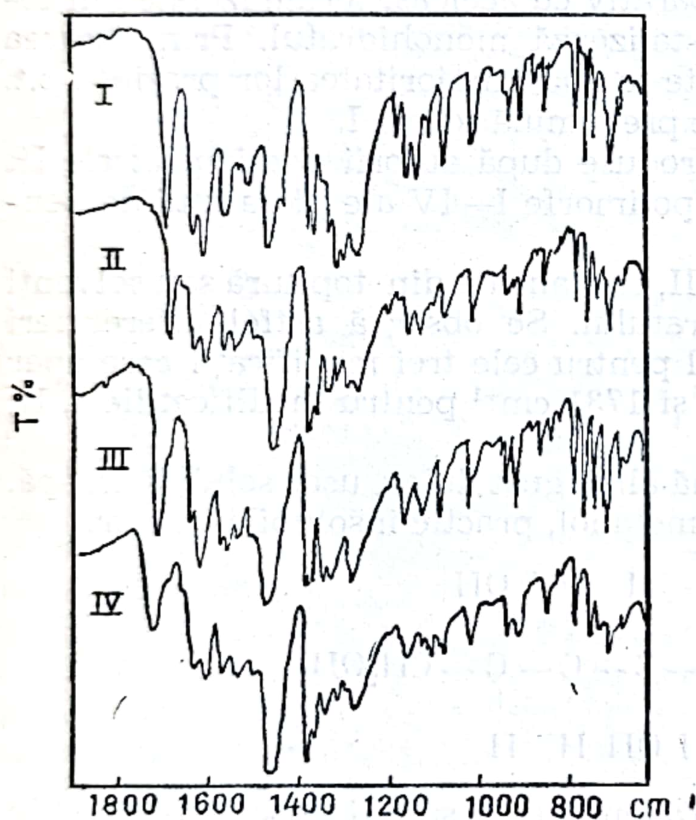


Fig. 74 — Spectrul I.R. al formelor polimorfe ale picratului de benzocaină echimolecular (după BORKA și col., 213 a).

Se cunosc 6 modificații polimorfe, notate cu α, α', β, γ, k și j.

Forma α se obține prin cristalizare înceată din alcool 96°, cea α' prin evaporarea unei soluții în alcool absolut, β prin cristalizare din soluție hidroalcoolică, γ prin răcire rapidă a unei soluții hidroalcoolice 1 : 1 iar k prin evaporare a unei soluții de manitol și acid boric în metanol.

Berman și col. (215) au determinat structura cristalină a formelor α', β și γ ale manitolului.

Polimorfismul este întîlnit la multe alte substanțe medicamentoase, așa cum se poate constata din tabela 34.

(215) H. M. BERMAN, G. A. JEFFREY, R. D. ROSENTEIN — *Acta Cryst.*, B 24, 442 (1968).

Polimorfismul altor substanțe medicamentoase

	Denumirea chimică	Forme polimorfe	p.t.	Bibliografie
1	2	3	4	5
Amitriptilen-clorhidrat	Clorhidrat de 3-(10, 11-Dihidro-5-H-dibenzo [a, d] cicloheptan-5-iliden)-N,N-dimetil-propilamin	3	II 187—189 III 170	217
Clormipramin clorhidrat	Clorhidrat de 3-Clor-5-(3-dimetilaminopropil) 10, 11-dihidro-5H-dibenz(b, f)azepin	3	II 187—189; III 175—179	217
Clorphenesin carbamat	(3-(p-Clorfenoxi-2-hidroxi-propil carbamat)	3	II 74—75; III 63	217
Clormethiazol etan disulfonat	(5-(2-Cloretil)-4-metiltiazol disulfonat	5	II 125; III 117; IV 113	
Dopan	4-Metil-5-(bis(cloretil amino) uracil	2		219
Etionamida	12-Etilisonicotinamida	2	I 161—162,5	218
Gestorone caproat	(17-β-Hidroxi-19-nor 17-α-pregn-4-en-3,20 diona 17 -caproat	5	II 125; III 119; IV 86; V 80	216
Fluanisona	(4'-Fluoro-4-[4-(0-metoxifenil)-1-piperazinil] butirofenona	3	II 68—72; III 55	217
Fenglicodol	(2-(p-Clorfenil)-3-metil-butan-2,3-diol	3	II 75; III 61	218
Guaiacol gliceril eter	(3-(0-Metoxifenoxi)-1,2-propandiol	2	II 69—71	217
Isonicotin-aldehid-tiosemicarbazona		3	B 215—225; C 225—230	218
Metenolon acetat	17β-Acetoxi-1β-metil--5α-androst-1-en-3-ona	3	II 131; III 125	216

(continuare)

1	2	3	4	5
Mebutamat	(2-sec-Butil-2-metiltrimetilen carbamat)	2	I 60—80; II 79—81	217
Meclofenoxat clorhidrat	(p-Clorfenoxi) acetic acid 2--(dimetil-amino)etil ester hidrocloric)	4	II 136; III 120; IV 93	217
Triflupromazina clorhidrat	(10-(3-Dimetilaminopropil)--2-trifluorometilfenotiazin clorhidrat	2	II 163—166	217
Meprobamat	2,2-(carbamoiloximetil)--pentan	2		219 a

(216) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, P. GASSER, P. D. LARK, R. LINDER, G. KRAMER — *Microchem. J.*, 17, 719—738 (1972).

(217) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, G. KRAMER, P. D. LARK — *Microchemical J.*, 17, 739—754 (1972).

(218) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. KÖFLER, A. VLACHOPOULOS, A. LOBENWEIN — *Sci. Pharm.*, 38/3, 154—163 (1970).

(219) I. ORABOWSKA, R. KALISZAN — *Farm. Pol.*, 29 (4), 329 (1973).

(219 a) J. A. CLEMENTS and S. D. POPLI — *Can. J. Pharm. Sci.*, 8, 88 (1973).

9.

METODE DE CERCETARE A POLIMORFISMULUI

În studiul polimorfismului se folosesc metode fizico-chimice și biologice. Primele dau indicații asupra existenței eventuale a polimorfismului, a proprietăților diferitelor modificații polimorfe, a constantelor lor termodinamice și asupra transformărilor din sînul preparatelor galenice.

Procedeele biologice urmăresc comportarea diferitelor forme polimorfe în organism, determinarea vitezei lor de absorbție, a concentrației sanguine și a excreției urinare; ele sînt de fapt metode farmacologice curente.

Dintre **metodele fizice,** folosite pentru decelarea modificațiilor edificiului cristalin și determinarea constantelor termodinamice ale diferiților polimorfi, cităm :

Cristalografia optică. Observarea cristalelor la microscop, în lumină ordinară sau polarizată, determinarea indicelui de refracție, izotropia sau anizotropia acestora, permit unui cristalograf experimentat identificarea stării polimorfe a unei substanțe. Așa cum se știe în cristalele izotrope viteza luminii și indicele de refracție dependent de ea, au aceleași valori în toate direcțiile, în timp ce în cristalele anizotrope, viteza luminii și indicele de refracție depind de direcția de propagare în cristal, obținîndu-se astfel valori diferite ale acestuia la aceeași substanță.

Folosind cristalografia optică Biles (220) a studiat polimorfismul unor hormoni steroizi, prednisolona şi terţiar-butilacetatul de hidrocortizon, iar Trivedi şi col. (221), pe cele ale diferiţilor hidraţi ai ouabainei.

Cristalografia optică cuplată cu cercetarea cristalelor sub placa microscopică încălzită a lui Köfler este un instrument foarte util în studiul polimorfismului. Se poate astfel observa şi determina existenţa polimorfismului, gradul de stabilitate al formelor metastabile, p.t., temperaturile de tranziţie şi viteza de tranziţie în toate condiţiile de temperatură.

Kuhnert—Brandstätter şi col. au folosit frecvent această metodă în cercetările efectuate privind polimorfismul derivaţilor barbiturici (140, 141b, 139, 156), hormonilor steroizi (99, 108), ale sulfamidelor (181, 191, 193).

Difracţia razelor X. Determinarea structurii reticulare a unei substanţe cristalizate se face în mod curent prin roentgenografie şi mai rar prin electronografie sau neutronografie. Metodele roentgenografice de cercetare a structurii substanţelor cristaline se bazează pe relaţia fundamentală a lui Wulff-Bragg :

$$2\,d \sin \alpha = n\,\lambda$$

care permite determinarea distanţei d dintre planele reticulare care corespund unui anumit unghi α de difracţie sau de reflexie selectivă.

În funcţie de proba analizată şi de compoziţia spectrală a radiaţiei folosite, există 3 metode principale diferite de analiză roentgenostructurală :

— metoda Laue, care foloseşte un monocristal fix şi un fascicul policromatic de raze X ;

— metoda cristalului rotativ, cu monocristal rotativ sau oscilant care modifică încontinuu unghiul de incidenţă α şi un fascicul monocromatic de raze X;

— metoda Debye-Scherrer care foloseşte un policristal (pulbere cristalină) care conţine cristale avînd toate orientările posibile şi raze X monocromatice. Pe un film înfăşurat în jurul pulberii se obţin toate liniile de difracţie corespunzătoare.

Deoarece poziţia ionilor, atomilor sau moleculelor care ocupă nodurile unei reţele cristaline este proprie fiecărui compus şi diferă pentru fiecare modificaţie polimorfă, substanţele cristaline sub formă

---

(220) J. A. BILES — *J. Pharm. Sci.*, 52, 1066 (1963).
(221) J. TRIVEDI, J. W. SHELL, J. A. BILES — *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, Ed. 48, 583 (1959).

de pulberi vor produce tipuri caracteristice de difracție la razele X, formate din picuri în anumite poziții și cu intensități diferite, în funcție de natura modificației polimorfe.

Difracția razelor X permite diferențierea substanțelor conținute într-un amestec în forma fazelor lor cristaline; fiecare substanță dintr-un amestec produce liniile sale de difracție, independent de celelalte substanțe.

Folosind fișele ASTM (American Society for Testing Materials), ca diagrame de referință, care conțin cele mai importante date cristalografice ale unui număr foarte mare de substanțe, se poate identifica substanța cercetată.

Această metodă nedestructivă folosește cantități foarte mici de substanță care poate fi recuperată, permite estimarea proprietăților unei modificații polimorfe într-o pulbere de analizat, dar nu dă nici o indicație privitoare la stabilitatea formelor polimorfe. Deoarece picurile difracției sînt aditive pentru amestecuri de compuși, trebuie avută grijă ca probele analizate să nu conțină impurități.

Metoda este frecvent folosită, asociată de obicei cu alte metode, la studiul modificațiilor polimorfe.

Metode termice

Metodele termice de analiză se bazează pe studiul modificărilor proprietăților fizice și chimice în timp, la temperatură constantă sau în regim programat de temperatură (la încălzire sau răcire). Fenomenele fizice detectabile prin metode termice sînt: topirea, fierberea, sublimarea, devitrifierea, polimorfismul, izotopia și izomorfismul. În mod analog prin metode termice se pot studia reacții de disociere a soluțiilor solide, de combinare și schimb în stare solidă, de reducere, de oxidare, hidratare și deshidratare, solvatare și desolvatare etc.

Proprietățile măsurate pot fi: volumul, masa, entalpia, căldura specifică, conductibilitatea termică și electrică, susceptibilitatea magnetică, proprietăți mecanice, caracteristici optice, reacțiile chimice, compoziția chimică etc.

Tehnicile analizei termice mai frecvent folosite pentru studiul polimorfismului sînt: analiza termogravimetrică (ATG), analiza termodiferențială (ATD), metoda combinată ATG—ATD.

Analiza termogravimetrică (ATG) se bazează pe urmărirea variației greutății substanțelor în funcție de temperatură în cursul încălzirii lor, de obicei uniforme; prin reprezentarea grafică greutate-temperatură a rezultatelor obținute se trasează *curba termogravimetrică* sau *termograma* substanței respective (fig. 15 pag. 65).

În *analiza termodiferențială* (ATD) se urmăresc variațiile de entalpie care însoțesc transformările suferite de o substanță în cursul unei încălziri uniforme. Modificările entalpice, exotermice sau endotermice sînt produse de tranzițiile de fază. Așa de ex.: topirea, fierberea, sublimarea, evaporarea, inversarea structurii cristaline, tranziția stării solide și pierderea de apă sau desolvatarea, produc în general efecte endoterme, în timp ce cristalizarea produce efecte exoterme.

Pe curba termodiferențială procesele exoterme apar sub forma unor vîrfuri (picuri) îndreptate în sus, iar cele endoterme prin vîrfuri îndreptate în jos (fig. 62 pag. 132).

Transformarea formei nestabile, mai bogată în energie, într-o formă stabilă este însoțită de o degajare de energie sub formă de căldură (căldură latentă de transformare polimorfă); curba ATD indică în astfel de cazuri efecte exoterme la încălzire; dacă la răcire nu se înregistrează nici un efect termic înseamnă că transformarea respectivă a fost monotropă (ireversibilă).

Transformarea formei stabile la temperatură joasă în forma stabilă la temperatură înaltă se produce cu absorbție de căldură, înregistrată pe curba ATD printr-un efect endoterm. La răcirea produsului se produce transformarea inversă, are loc o degajare de căldură înregistrată pe curba ATD printr-un efect exoterm situat la aceeași temperatură cu efectul endoterm.

Din datele ATD se pot calcula căldurile de tranziție ale modificațiilor polimorfe și alte date termochimice. Forma unei curbe a ATD în condiții stabilite este caracteristică substanței cercetate, fapt care permite folosirea metodei la caracterizarea și identificarea substanțelor și a modificațiilor polimorfe.

Interpretarea curbelor ATD în domeniul schimbărilor fizice nu este ușoară; mai ales în cazul substanțelor chimice pure formate dintr-un amestec a două forme cristaline; un studiu incomplet al curbelor ATD poate duce, în astfel de cazuri, la interpretarea prezenței unei impurități în substanța analizată (110).

Dilatometria. Se bazează pe măsurarea variației volumului produs de efecte termice sau chimice și permite trasarea unor curbe care indică trecerea de la o formă polimorfă la altă formă. Metoda a fost folosită de către Ravin și Higuchi (222), la studiul polimorfismului untului de cacao de către Aguiar la cel al palmitatului de cloramfenicol (69).

Spectrometria în infraroșu (IR). Radiațiile infraroșii sînt radiații electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între 0,8—300 μ, intermediare spectrului vizibil și microundelor. Spectrele IR formate din

(222) L. J. RAVIN, T. HIGUCHI — *J. Pharm. Assoc. Sci.*, ed. 46, 732 (1957).

benzi de absorbţie, reprezentate prin mai multe maxime şi minime, care corespund la diferite stări de vibraţie — rotaţie ale moleculelor la care participă un ansamblu complicat de atomi, care pot efectua numeroase tipuri de mişcări, face ca fiecare substanţă să prezinte un spectru strict individualizat. De aceea spectrul IR constituie un criteriu important de identificare a unei substanţe, asemănător cu amprentele digitale la oameni. De altfel domeniul de frecvenţe sub 1500 cm^{-1} foarte caracteristic pentru substanţele organice mai este adesea denumit ca *regiune a amprentei digitale.* Spectrometria IR a fost introdusă pentru prima dată în U.S.P. XVI pentru identificarea unui mare număr de substanţe medicamentoase organice, fiind adoptat de toate farmacopeile, inclusiv cea română ed. VIII.

În studiul polimorfismului spectrometria IR constituie, alături de difracţia la raxe X şi ATD, un mijloc de investigaţie deosebit de important. În cazul substanţelor polimorfe se utilizează numai tehnica pastilării în bromură de potasiu sau a suspensiei în nujol, deoarece în soluţie toate modificaţiile polimorfe prezintă acelaşi spectru. De asemenea trebuie evitată pulverizarea substanţelor polimorfe pentru a împiedica transformarea modificaţiilor metastabile în forme mai stabile (223).

Prezenţa unor legături de hidrogen, a solvaţilor, a tautomeriei ceto-enolice, la substanţe polimorfe în stare cristalină, produce modificări ale unor legături răspunzătoare de vibraţiile interatomice, îngreunînd astfel identificarea acestora.

Din datele prezentate în această lucrare reiese folosirea largă a spectrometriei IR în studiul modificaţiilor polimorfe ale substanţelor medicamentoase.

Spectrometria de rezonanţă magnetică protonică (RMP) şi spectrometria de rezonanţă magnetică nucleară (RMN)

Spectrul RMN reprezintă curba absorbţiei de energie electromagnetică de către un compus studiat, în funcţie de cîmpul magnetic aplicat (sau de frecvenţă). Eşalonarea diferitelor semnale, în funcţie de intensitatea cîmpului magnetic, este dependentă de natura legăturilor chimice.

Bazată pe determinarea deplasărilor chimice, adică pe diferenţa între poziţiile a două semnale, şi a constantelor de cuplare, adică de distanţa dintre maximele benzilor înguste ale unui semnal RMN,

(223) E. SMAKULA, A. GORI, H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).

spectrometria de rezonanță magnetică nucleară, indică gradul diferit de ecranare al protonilor și constituie una din cele mai eficiente metode pentru stabilirea structurii moleculelor substanțelor organice.

Alături de metodele indicate mai sus a fost folosită de diferiți autori (90, 96) și în studiul polimorfismului diferitelor substanțe medicamentoase ca: cefaloridina, clordiazepoxidul.

10.

MODUL DE EVIDENȚIERE A POLIMORFISMULUI UNEI SUBSTANȚE

La determinarea eventuală a polimorfismului unei substanțe se procedează în felul următor:

1. Se topește complet o mică cantitate din substanța respectivă, pe platina unui microscop încălzit, sub lamelă de sticlă și se observă solidificarea produsului între polii încrucișați ai microscopului. În cazul în care apare, după răcire, o transformare solid-solid în mod spontan sau indusă prin însămînțare sau zgîriere, substanța prezintă cel puțin două forme polimorfe.

În acest caz se poate preveni cristalizarea formei stabile prin suprarăcire avînd grijă ca:

— dimensiunea probei să fie foarte mică, pînă la 1—2 mm ∅;

— cristalele trebuie topite complet, menținînd topitura timp de 30 secunde cu 10—20° peste p.t.;

— preparatul topit trebuie menținut cu grijă, cîteva minute, fără a suferi vreun șoc fizic, înainte de examinare;

— răcirea probei să se facă cît mai repede, folosind un jet de refrigerare cu aerosol (freon).

2. Se încălzesc 10—20 mg probă de cercetat într-o fază fierbinte și se observă dacă apare o transformare solid-solid în timpul încălzirii. La majoritatea compușilor care prezintă transformări enantiotrope apare o astfel de transformare.

3. Se sublimează o cantitate mică din compusul de cercetat și se încearcă să se inducă o transformare a fazei soluției între sublimat

și proba inițială prin amestecarea celor două într-o picătură soluție saturată a uneia din ele. În cazul existenței polimorfismului, modificația cea mai stabilă va fi mai puțin solubilă și va crește pe seama modificației polimorfe metastabile, mai solubilă. Procesul continuă, cu o viteză care depinde de diferența de solubilitate a polimerilor, pînă ce forma metastabilă se transformă complet în forma stabilă.

În cazul în care cele două probe nu sînt polimorfi, ci compuși diferiți, unul se poate dizolva, iar celălalt nu se dizolvă. Dacă cele două probe sînt forme identice ale aceluiași compus, soluția nu suferă, în timp, nici o schimbare.

4. Se menține cîteva ore un exces de substanță solidă într-o cantitate mică de solvent ținut la o temperatură cît mai apropiată posibil de punctul de topire al substanței respective; se separă substanța solidă prin decantare și se usucă. Se testează produsul cu o probă din substanța inițială pentru transformarea fazei soluției în același mod ca la punctul 3.

5. Se recristalizează compusul dintr-o cantitate mică de soluție prin răcire foarte rapidă (se toarnă pe gheață, se picură pe o lamă de microscop răcită etc.). Se observă o porțiune din precipitat suspendată într-o picătură din lichidul mamă; picătura se poate apoi însămînța cu compusul inițial pentru a verifica tranformarea fazei soluției. În cazul în care precipitatul este un polimorf diferit trebuie să se producă o transformare a fazei soluției.

Folosirea unor solvenți cu p.t. înalte, ca butirolactona, timolul, nitrobenzenul, alcoolul benzilic permit recristalizarea într-o picătură pe o lamă la microscop și obținerea unor forme polimorfe cu p.t. ridicat.

În ceea ce privește recunoașterea polimorfismului la două substanțe solide, cristalizate diferit, ea constituie o problemă generală deosebit de importantă. Așa cum am arătat (p. 8) izomerismul dinamic sau tautomerismul, deși implică formarea de molecule deosebite, diferă de polimorfism. Izomerii dinamici au p.t. diferite ca și modificațiile polimorfe, dar topiturile lor au compoziție diferită, spre deosebire de polimorfi care sînt diferiți în stare solidă, în structura cristalelor, dar identici în stare lichidă și de vapori.

În cazul în care cele două faze sînt diferite cristalografic (difracția cu raze X), dar dau topituri sau soluții identice în momentul topirii sau dizolvării, ele nu prezintă tautomerism sau polimerism.

a) În cazul în care proprietățile cristaline ale celor două forme sînt diferite, dar ele se pot transforma unul în celălalt, într-o fază solidă sau o transformare a fazei soluției, ele sînt forme polimorfe ale aceluiași compus.

b) Dacă cei doi compuși au proprietăți cristaline diferite, dar aceiași indice de refracție al topiturii și același coeficient de temperatură al indicelui de refracție, cei doi compuși sînt forme polimorfe ale aceleiași substanțe.

În cazul în care cele două substanțe solide se amestecă și se încălzesc pînă la primul punct de topire, menținîndu-se așa forma mai stabilă cu p.t. mai ridicat, va cristaliza. În cazul în care ambele forme au p.t. foarte apropiate, ele se topesc complet, iar dacă la aceeași temperatură sistemul se întîlnește ca topitură și în stare solidă, atunci cele două substanțe solide sînt compuși diferiți.

c) Dacă topitura mixtă a celor două probe este identică, dar cristalele lor sînt diferite, ca la punctul a, atunci cele două forme sînt polimorfi ai aceluiași compus.

d) Dacă una din probele topite se suprarăcește imediat sub punctul de topire, topitura se poate însămînța la puncte diferite cu fiecare din probele substanței solide. În cazul în care la unirea lor una din cele două forme continuă să crească pe seama celeilalte, cele două forme sînt polimorfe. Dacă cele două solide cresc împreună, fără nici o modificare ulterioară, chiar la reîncălzire și menținere în repaus timp îndelungat, atunci cele două forme sînt identice și nu polimorfe.

e) În cazul în care cele două probe sînt amestecate pe o lamă de microscop sub o lamelă și umezite cu o soluție saturată a unuia dintre componenți, într-un solvent adecvat, apariția transformării fazei soluției indică polimorfismul compusului.

f) Dacă cîteva cristale din fiecare probă sînt încălzite cît mai aproape unul de altul, într-o fază fierbinte, o transformare solid-solid a unei componente, urmată de topirea ambelor componente, la aceeași temperatură, constituie o dovadă că cele două substanțe sînt polimorfe. Dacă la încălzire o formă se topește cel dintîi și se resolidifică complet la însămînțare cu cealaltă formă, urmată de topirea lor uniformă la încălzire mai departe, cele două forme sînt polimorfi.



Din datele sintetizate în prezenta monografie reiese necesitatea cunoașterii cît mai aprofundate și a proprietăților cristalografice ale substanțelor medicamentoase, în vederea alegerii modificațiilor polimorfe cele mai adecvate obținerii unor forme farmaceutice cu stabilitate fizico-chimică și activitate biologică maximă.

Introducerea unor noi substanțe medicamentoase în arsenalul terapeutic, alături de cele existente, impune caracterizarea obligatorie a diferitelor modificații polimorfe, indicînd stabilitatea și activitatea

acestora cît și transformările ce pot surveni în cursul operațiilor tehnologice necesare încorporării substanțelor active respective în forme farmaceutice cu stabilitate și biodisponibilitate maximă.

Prepararea unor forme farmaceutice conținînd principii activi în stare metastabilă și conservarea acestei stări, împiedicînd sau frînînd prin folosirea unor excipienți adecvați evoluția ei către forme mai stabile, în care principii activi sînt mai puțini solubili, mai puțin absorbabili și au o activitate biologică inferioară, constituie una din actualele direcții de orientare în tehnologia formelor farmaceutice.

Tehnoredactor : ELENA AFILIPOAIE
Bun de tipar: 17.VII.1975. Formatul: 16/61×86. Hîrtie: Scris I A 61×86/41,97. Coli de tipar: 10,25. Tirajul: 4000 exemplare + 53 exemplare S.P.-uri.
Tiparul executat de Întreprinderea poligrafică Brașov.